

CHIRURGIE DES TUMEURS LANGERHANSIENNES HYPERINSULINIQUES

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 10 MAI 1962

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

BONNEFOY Jean-Louis

Ancien interne des Hôpitaux de Lyon

Né le 28 Avril 1929 à MACON



IMPRIMERIE DES BEAUX-ARTS
CAMILLE ANNEQUIN, 19, RUE ROUX-SOIGNAT, LYON

1962

CHIRURGIE DES TUMEURS
LANGERHANSIENNES HYPERINSULINIQUES

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen Honoraire	MM. J. LÉPINE
Doyen	H. HERMANN
Assesseur	M. LEVRAT
Assesseur	L. REVOL

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. COLLET, GUIART, PATEL, LÉPINE, TRILLAT, MOURIQUAND
MAZEL, GARIN, GATÉ, MARTIN, GABRIELLE, SANTY

PROFESSEURS

Physiologie	MM. HERMANN
Clinique urologique	CIBERT
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie.....	PONTHUS (détaché à Beyrouth)
Clinique neuro-psychiatrique et Hygiène mentale.....	DECHAUME
Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire.....	ROCHET
Chimie organique et Toxicologie.....	CHAMBON
Clinique chirurgicale B	WERTHEIMER
Clinique médicale B	PAUPERT-RAVAULT
Clinique et Prophylaxie cardio-vasculaires	FROMENT
Clinique médicale C.....	CROIZAT
Chimie biologique et médicale.....	ENSELME
Clinique chirurgicale A.....	MALLET-GUY
Clinique de chirurgie orthopédique et chirurgie infantile....	GUILLEMINET
Pharmacie galénique et matière médicale.....	REVOL
Clinique gynécologique	POLLOSSON
Clinique obstétricale	PIGEAUD
Médecine du Travail.....	BOURRET
Clinique médicale A.....	LEVRAT
Hygiène et Action sanitaire et sociale.....	SOHIER
Clinique stomatologique	DUCLOS
Clinique médicale infantile et Hygiène du premier âge.....	BERNHEIM
Biologie médicale et pharmacodynamie.....	JOURDAN
Botanique et cryptogamie.....	NETIEN
Clinique chirurgicale C.....	BERTRAND
Chimie analytique pharmaceutique.....	BADINAND
Pharmacie chimique et pharmacologie	DREVON
Médecine légale et déontologie.....	ROCHE
Parasitologie et Pathologie exotique.....	COUDERT
Clinique d'oto-rhino-laryngologie et d'audio-phonologie ...	MOUNIER-KUHN
Clinique ophtalmologique	PAUFIQUE
Clinique de dermatologie, syphiligraphie et allergologie ...	THIERS
Clinique de pneumo-phtisiologie.....	BRUN
Clinique traumatologique des membres.....	J. CREYSSEL
Cancérologie	DARGENT
Anatomie pathologique.....	GUICHARD
Pathologie générale et expérimentale.....	P. GIRARD
Anatomie	LATARJET
Pathologie chirurgicale	PEYCELON
Thérapeutique	M. GIRARD
Pathologie médicale	VACHON
Physio-pathologie des voies respiratoires.....	GALY
Histologie et embryologie	KEHL
Radiologie	PAPILLON
Clinique des maladies infectieuses et bactériologie.....	JEUNE
Hydrologie thérapeutique, Climatologie et Ecologie sociale..	GONIN
Bactériologie	MONNET

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Physique nucléaire appliquée à la médecine.....	MM. BERGER
Technologie pharmaceutique	DORCHE

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Obstétrique	MM. BANSSILLON
Parasitologie	ROMAN
Bactériologie	A. BERTOYE
Physiologie	J.-F. CIER
Physiologie	CHATONNET
Chimie organique et Toxicologie	A. CIER
Pharmacie clinique et Pharmacologie	PERROT

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

Médecine

Anatomie pathologique.....	MM. FEROLDI
Chimie biologique et médicale.....	R. CREYSSEL
Anatomie	DUROUX
Thérapeutique	BRETTE
Histologie	DUMONT
Hygiène	THIVOLET
Parasitologie	GARIN
Physique	MORET
Anatomie	A. BOUCHET
Anatomie pathologique	M. TOMMASI
Hygiène	G. RIFFAT
Pathologie expérimentale	M. JOUVET
Hématologie	J. FAVRE-GILLY

Pharmacie

Botanique et cryptogamie	L. ODDOUX
Chimie analytique	R. MALLEIN
Chimie biologique	J. GRAS
Physique	J.-O. PEYRIN

AGRÉGÉS EN EXERCICE

Chargés d'enseignement

Obstétrique	J. MATHIEU	Dermatologie et Syphiligraphie	COLOMB
Orthopédie	J. MARION	Médecine légale	COLIN
Médecine générale	GUINET	Médecine du Travail	TOLOT
Médecine générale	M. PONT	Neuro-psychiatrie	J. GUYOTAT
Médecine générale	G. VIGNON	Neuro-psychiatrie	B. SCHOTT
Médecine générale	L. REVOL	Obstétrique	DUMONT
Médecine générale	PLAUCHU	Ophtalmologie	BONAMOUR
Chirurgie générale	TRAEGER	Urologie	L. DURAND
Chirurgie générale	P. MARION	Médecine générale	A. GARDE
Chirurgie générale	MICHAUD	Médecine générale	A. PERRIN
Pathologie chirurgicale	JACBERT de BEAUJEU	Médecine générale	F. LARBRE
Chirurgie générale	J. SAUTOT	Médecine générale	R. MORNEX
Chirurgie générale	G. GUILLEMIN	Médecine générale	J. NORMAND
Obstétrique	BURTHIAULT	Chirurgie générale	G. MARET
Oto-rhino-laryngologie	GIGNOUX	Chirurgie générale	J. DESCOTES
Pédiatrie	R. FRANÇOIS	Electro-radiologie	J.-L. CHASSARD
Stomatologie	FREIDEL	Neuro-chirurgie	G. ALLEGRE
Médecine générale	M. DEVIC	Ophtalmologie	R. HUGONNIER
Chirurgie générale	De MOIRGUES	Orthopédie	R. FAYSSÉ
Chirurgie générale	DESPIERRES	Oto-rhino-laryngologie	J. GAILLARD
Chirurgie générale	FRANCILLON	Pneumo-phthisiologie	J.-C. KALB
Chirurgie générale	SAUBIER		

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. P. MALLET-GUY, Président;

PEYCELON, JAUBERT DE BEAUJEU, MAILLET, Assesseurs.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

CHIRURGIE DES TUMEURS LANGERHANSIENNES HYPERINSULINIQUES

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 10 MAI 1962

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

BONNEFOY Jean-Louis

Ancien interne des Hôpitaux de Lyon

Né le 28 Avril 1929 à MACON



A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

Dont le courage me permet de me trouver ici
aujourd'hui.

A MA FEMME

A TOUS LES MIENS

A NOTRE MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur Pierre MALLET-GUY

Nous venons très tard, après tous ceux de ses élèves qui ont su trouver les termes capables de lui exprimer leurs sentiments.

Nous voyons trop les imperfections de ce travail qu'il a bien voulu nous confier pour le lui présenter en gage de notre respectueuse admiration.

Au-delà des mots, nous voudrions qu'il considère les multiples séjours que nous avons faits dans ce Service auquel il donne tant de lui-même comme l'unique témoignage de notre très grand attachement.

A NOS MAITRES ET JUGES

Monsieur le Professeur René PEYCELON

Nous ne le remercierons jamais suffisamment de l'intérêt qu'il nous porte depuis de longues années, et qui a su se manifester activement de manières si diverses.

Un semestre d'internat malheureusement écourté nous a privé de la joie de vivre à ses côtés autant que nous l'espérions.

Qu'il reçoive ici nos remerciements pour avoir accepté de figurer parmi les membres de notre jury. Notre respectueux attachement et notre dévouement lui sont acquis en toutes circonstances.

Monsieur le Professeur Agrégé Michel JAUBERT DE BEAUJEU

Nous avons vécu auprès de lui six mois qui nous ont profondément marqués.

Sa prodigieuse habileté restera toujours pour nous un modèle inaccessible. Mais il nous a aussi proposé en exemple le dévouement de tous les instants qu'il témoigne à ses malades, et le souci infatigable qu'il apporte à les suivre étroitement après ses interventions.

Qu'il reçoive ici notre admiration respectueuse.

Monsieur le Professeur Agrégé Paul MAILLET

Il sait déjà la très grande admiration que nous lui portons.

Mais il est d'autres qualités que chirurgicales, et comment oserions-nous, hors de cette dédicace, lui exprimer l'estime respectueuse que nous inspire sa personnalité tout entière.

Il peut être assuré de notre attachement sans réserve et de notre absolu dévouement.

A Monsieur le Professeur Jean CIBERT

Nous avons été externe dans son service. Mais avant tout nous venons lui apporter nos remerciements pour les conseils souvent affectueux que nous avons toujours reçus de lui et qui nous furent d'un grand secours dans des moments difficiles.

Nous y ajoutons notre gratitude pour les sentiments qu'il a toujours témoignés à notre famille.

Nous lui exprimons notre respectueuse admiration et notre attachement très sincère.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX

Monsieur le Professeur PAUPERT-RAVAULT

EXTERNAT

Monsieur le Professeur PEYCELON

Monsieur le Professeur SANTY

Monsieur le Professeur MATHIEU

Monsieur le Professeur CIBERT

Monsieur le Professeur Paul GIRARD

Monsieur le Professeur MONNET

INTERNAT

Monsieur le Professeur DUCLOS

Monsieur le Professeur Agrégé CLAVEL (in memoriam).

Monsieur le Professeur Jean PERRIN

Monsieur le Professeur POLLOSSON

Monsieur le Professeur GUILLEMINET

Monsieur le Professeur MALLET-GUY

Monsieur le Professeur Agrégé JAUBERT DE BEAUJEU

Monsieur le Professeur Agrégé MAILLET

Monsieur le Professeur PEYCELON

A NOS CONFÉRENCIERS

A NOS CAMARADES DE L'INTERNAT ET DE L'EXTERNAT

A TOUS LES COLLABORATEURS
DE L'UNITÉ DE RECHERCHES CHIRURGICALES

A TOUS NOS AMIS

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE

I. — Acquisitions histologiques relatives au pancréas endocrine.

Un usage est consacré par la tradition, qui place en tête de chaque étude consacrée au pancréas endocrine un hommage à LANGERHANS, jeune histologiste dont l'esprit d'observation apporta en 1869 la découverte des îlots qui portent aujourd'hui son nom. Alors même que la signification physiologique de ce tissu allait rester longtemps obscure, sa connaissance microscopique progressait rapidement.

En 1882, KUHNE et LEA soulignent la richesse et les modalités de sa vascularisation.

En 1893, LAGUESSE dessine les grandes lignes de sa structure et perçoit déjà à l'intérieur de ses éléments cellulaires des granulations dont il ne peut encore préciser la signification.

En 1907, LANE retrouve dans le cytoplasme ces formations particulières qu'il différencie en granulations alpha et bêta.

En 1911, BENSLEY consacre au pancréas endocrine une étude approfondie. Il y décrit les cellules A, siège des granulations alpha, les cellules B, contenant les granulations bêta et des cellules claires, vides de granulations spécifiques.

Bien plus tard, en 1931, BLOOM vérifie toutes les constatations de BENSLEY, dénomme cellules C les cellules claires et met en évidence chez certaines espèces animales les cellules D, de signification discutée.

Depuis, l'étude histologique du pancréas endocrine n'a enregistré aucune découverte notable, malgré l'acquisition de techniques nouvelles : colorations spéciales, étude approfondie de très nombreux cas de diabète, pratique de plus en plus courante de biopsies opératoires et même utilisation des cultures de tissus. Les descriptions de BENSLEY restent valables, et son étude du tissu langerhansien non pathologique est toujours d'actualité.

II. — La fonction endocrine du pancréas.

Les recherches relatives à la fonction endocrine du pancréas allaient progresser beaucoup plus lentement.

En remontant à 1683, on trouve une étude de VON BRUNNER selon laquelle la pancréatectomie totale n'entraînerait pas de troubles immédiats notables chez le chien. Si le début des expérimentations réellement scientifiques allait rapidement infirmer ces constatations en mettant en valeur l'importance de la sécrétion pancréatique exocrine, il fallut attendre encore de longues années pour attirer l'attention sur le rôle endocrine de la glande et son action particulière sur le métabolisme des hydrates de carbone.

Ainsi en 1884, ARNOZAN et VAILLARD ligaturent les canaux excréteurs du pancréas exocrine et n'enregistrent aucun trouble de type diabétique. Ce fait sera d'ailleurs contredit plus tard par la constatation du phénomène qui recevra le nom d' « effet Mansfeld ».

Cinq années plus tard, DIAMARE est intrigué par une constatation anatomique : la séparation très nette chez certaines espèces en deux organes distincts des tissus pancréatiques exocrine et endocrine.

En 1890, VON MEHRING et MINKOWSKI pratiquant chez l'animal une pancréatectomie totale, observent des troubles métaboliques qu'ils rapportent à une déficience en sécrétion pancréatique exocrine, à l'origine d'anomalies d'absorption intestinale.

Pourtant en 1892, MINKOWSKI suit le même protocole opératoire, mais laisse en place un fragment de glande déconnecté des canaux exocrines : il ne constate que peu de perturbations mais n'en tire aucune conclusion pratique.

En 1893, LEPINE, infirmant l'hypothèse de troubles de l'absorption, se base sur les expériences de MINKOWSKI pour émettre le premier l'idée qu'il existe dans une certaine portion du pancréas un « principe » exerçant directement son action sur les hydrates de carbone du milieu intérieur.

En 1895, SCHAFER admet l'hypothèse de LEPINE. Il suggère que les îlots de Langerhans, de signification physiologique encore obscure, sont le siège de cette sécrétion interne.

En 1900, SSOBOLEW puis SCHULTZE répètent les expériences d'ARNOZAN et VAILLARD mais contestent leurs conclusions. Ils admettent à leur tour le principe de la sécrétion interne.

Ce n'est que beaucoup plus tard que furent tentés des essais d'organothérapie du diabète à partir d'extraits pancréatiques. Le manque de pureté et la faible teneur de ceux-ci en insuline contrarièrent ces tentatives qui enregistrèrent cependant quelques succès.

Enfin en 1922, BANTING et BEST isolent l'hormone hypoglycémiante sécrétée par les îlots de LANGERHANS et déversée dans le courant sanguin. Elle reçoit le nom d'insuline. Elle est rapidement introduite dans la thérapeutique du diabète par CAMPBELL et FLETCHER. Elle fut plus tard purifiée par COLLIP.

L'insuline peut se trouver spontanément en quantité excessive dans l'organisme. L'historique des recherches consacrées à l'hyperinsulinisme est l'objet du paragraphe suivant, mais auparavant, il nous faut relater la découverte d'autres hormones produites par le pancréas.

L'existence d'un principe pancréatique dont l'action s'opposerait à celle de l'insuline est supposée dès 1923 par WOHLGEMUTH et KOGA. La même année, KIMBALL et MURLIN constatent la possibilité de clochers hyperglycémiques survenant chez des diabétiques après injection d'insuline. Ils imputent ces réactions à des impuretés du produit, à action hyperglycémiante, et pensent eux aussi à la sécrétion pancréatique d'un antagoniste de l'insuline qu'ils dénomment « glucagon ». Dès 1931, BURGER étudie les effets physiologiques de cette hormone, aujourd'hui bien connue quant à son siège de sécrétion et ses modalités d'action.

Signalons enfin l'isolement en 1936 par DRAGSTEDT d'une autre hormone pancréatique à effet purement métabolique, dite « lipocaïc ». Elle exerce principalement son action sur la mise en réserve des lipides.

III. — Les tumeurs du pancréas endocrine.

La prolifération anarchique des éléments cellulaires des îlots de Langerhans peut être à l'origine de tumeurs. Il existe des tumeurs bénignes, les adénomes langerhansiens, et des tumeurs malignes, carcinomes générateurs d'envahissement lymphatique et de métastases.

Les différents types cellulaires langerhansiens se retrouvent dans la constitution de ces tumeurs. Nous nous attacherons plus particulièrement à l'étude des tumeurs à cellules B prédominantes, qui sont incontestablement au premier plan du fait de leur fréquence de loin la plus élevée, et de la gravité des manifestations cliniques hypoglycémiantes qu'elles entraînent par hyperinsulinisme. Nous ne signalerons que très brièvement l'existence de tumeurs langerhansiennes non insulinosécrétantes, à symptomatologie peptique, qui connaissent actuellement une grande vogue sous le vocable de syndrome de ZOLLINGER-ELLISON. Leur pathogénie est encore très mal connue, et de l'avis même de ZOLLINGER elles sont « *stricto sensu* » extrêmement rares.

Au point de vue historique, la notion de tumeur développée aux dépens des îlots de Langerhans est ancienne.

Dès 1891, NEVE signale la première tumeur langerhansienne.

En 1902, NICHOLLS en relate une seconde observation.

En 1924, les constatations de tumeurs langerhansiennes, découvertes au cours d'autopsies, sont suffisamment nombreuses pour permettre à HELENE SCHNEIDER d'en rapporter quinze cas dans sa thèse.

A partir de cette date, l'attention va être attirée sur les manifestations cliniques de l'hyperinsulinisme.

IV. — L'hyperinsulinisme organique et son traitement.

C'est en 1924, deux ans après la découverte de l'insuline que GIBSON attire le premier l'attention sur les manifestations cliniques de l'hypoglycémie spontanée. La même année, S. HARRIS

individualise le concept d'hyperinsulinisme et en fournit une description magistrale dont la plupart des éléments restent valables. Plus tard, WHIPPLE outre Atlantique, SENDRAIL et SIGWALD en France en précisent les symptômes. Peu après la publication de HARRIS, un rapport fut établi entre l'existence de tumeurs insulaires retrouvées à l'autopsie et la constatation de troubles cliniques évoquant un hyperinsulinisme.

L'ère de la thérapeutique chirurgicale de l'affection s'ouvrait. Le premier essai en fut malheureux; le malade opéré en 1927 par W.J. MAYO, et dont le cas est rapporté par WILDER, présentait un carcinome langerhansien avec envahissement lymphatique et métastases très au-dessus des ressources chirurgicales.

Mais l'année suivante GRAHAM procédait à l'ablation d'un adénome langerhansien et assurait ainsi pour la première fois la guérison des troubles hypoglycémiques dont souffrait son malade.

Depuis, le nombre des tumeurs langerhansiennes observées dans le monde et traitées chirurgicalement n'a cessé d'augmenter. WHIPPLE rapporte en 1938 cinquante-six cas de tumeurs insulaires, et CRAIN deux cent cinquante huit cas, en 1949. Une des dernières statistiques mondiales est celle de HOWARD colligeant trois cent quatre-vingt dix-huit cas mondiaux en 1950. C'est le dernier travail d'ensemble, groupant en tableaux détaillés tous les cas publiés à cette date. Nous nous y reporterons souvent. Une telle étude est d'ailleurs impossible à renouveler, le nombre des cas mondiaux ayant plus que doublé depuis lors.

En France, le premier cas semble être celui de HAMANT, rapporté en 1943 dans la thèse de BERGERON. La même année, MAILLET passe en revue les cas mondiaux dans sa thèse, et MARTIN fait état de la première statistique française en 1951 : il y cite les cas français de BROCC en 1944, d'ESCALIER et METIVET, de FONTAINE, WEIL et MANDEL et de DECHAUME et VACHON en 1948, de BOUDIN, BERTRAND et LEGER en 1950. Depuis cette date, de nouvelles observations d'adénomes hyperinsuliniques ont été rapportées parmi lesquelles celles de PEYCELON en 1955, de GRIMOUD et GENOUILLE en 1957, de

THOMERET et DUBOST en 1958, de ROUX et ARSAC en 1959, de PICARD et GENTIN, de HENRY et SARLES en 1960; six cas personnels de L. LÉGER ont fait en 1960 l'objet de la Thèse de LÉVI. Les carcinomes langerhansiens sont beaucoup plus rares : en 1956, BONNEAU colligeait 42 observations mondiales de tumeurs malignes accompagnées ou non d'hypoglycémie. LEVRAT a décrit en 1948 le premier cas français de carcinome hyperinsulinique auquel ont succédé depuis quatre nouvelles observations.

Nous rapportons pour notre part huit cas d'adénomes et trois cas de carcinomes langerhansiens hyperinsuliniques réunis par notre Maître P. MALLET-GUY depuis 1948.

Au cours du prochain chapitre, nous exposerons ces onze observations en mettant l'accent sur les particularités présentées par chacune d'entre elles.

CHAPITRE II

CAS RAPPORTÉS

I. — ADÉNOMES LANGERHANSIENS HYPERINSULINIQUES

OBSERVATION. N° 1

Monsieur Marcel D..., 55 ans, n'a pas d'antécédents pathologiques notables. Le début de ses troubles date de 7 ans, en 1939, date où il éprouve des malaises matinaux avec sensation de faim impérieuse. Après quelques mois apparaissent somnolence et troubles de l'attention. En 1940 à la suite du retard d'un repas un premier coma survient qui disparaît spontanément. En 1942, après de nouveaux malaises, on dose la glycémie : 0,78 g. Un traitement diététique hyperglucidique est prescrit qui sera poursuivi pendant quatre ans; durant toute cette période, le malade n'est susceptible d'effectuer aucune activité professionnelle. Des épisodes comateux, annoncés par des vertiges, sont prévenus par ingestion de sucre; d'autres, qui vont jusqu'à la perte de conscience, cèdent au traitement. L'horaire de ces troubles, plusieurs heures après les repas est invariable.

Le malade est envoyé dans le Service le 13 mars 1946. C'est un obèse qui supporte très mal le jeûne nécessité par les examens : entre autres malaises survient une crise épileptique suivie de coma. On peut néanmoins pratiquer une hypoglycémie provoquée à l'insuline qui ne montre pas de variation de la glycémie autour de 0,50 g. avant et pendant l'épreuve. L'hyperglycémie provoquée au glucose per os voit monter la glycémie de 0,50 à 1,40 g. en une heure, avec chute à 0,60 au bout de quatre heures.

INTERVENTION le 18 mars 1946 (P. Mallet-Guy). La découverte du pancréas est très gênée par l'adiposité du sujet. La palpation du pancréas gauche est négative. A droite par contre on sent dans le segment sus-jacent à la 3^e portion duodénale une boule de la dimension d'une grosse bille, assez dure, très nettement limitée, de surface finement lobulée, ayant quelques pédicules vasculaires propres, que l'on suppose être un adénome langerhansien. L'énucléation se fait sans incident. Très bonne hémostase, fermeture après biopsie pancréatique.

L'examen histologique effectué par le Dr Feroldi montre que la tumeur est effectivement un adénome langerhansien constitué d'axes conjonctifs grêles contenant un capillaire souvent oblitéré, et entourés de cellules de deux types : les unes petites, étoilées, éosinophiles, avec un noyau sombre, les autres volumineuses, spumeuses et spongieuses. Il n'y a aucun signe de malignité. Les fragments de pancréas prélevés ne contiennent pas de modifications du tissu langerhansien.

La glycémie post-opératoire est à 2,10 g.; elle se maintient dans la journée autour de 1,45 g. avec 10 unités d'insuline. Le lendemain et le surlendemain elle remonte à près de 3 g. malgré 50 unités d'insuline. Les suites opératoires immédiates sont marquées d'ailleurs par un encombrement bronchique avec insuffisance respiratoire et hyperthermie rebelle. Malgré la thérapeutique, le décès survient le 25 mars 1946.

OBSERVATION N° 2

Mademoiselle Marcelle B... 42 ans, sans antécédents pathologiques est tombée il y a dix mois dans un état crépusculaire qui est la première manifestation de sa maladie; elle y reste pendant plus d'une heure et en sort spontanément. Elle se porte bien pendant huit mois, mis à part quelques troubles digestifs vagues, vomissements accompagnés de céphalées. Puis le 26 octobre 1949 survient un second coma après un épisode digestif qui l'avait incitée à rester à la diète pendant près de 48 heures. On fait un diagnostic d'encéphalite : la P.L. est négative. Le coma dure depuis 36 heures quand on dose la glycémie : 0,35 g. Le sérum glucosé fait alors reprendre conscience à la malade, mais une hémiparésie avec aphasie va subsister quelques jours avant de disparaître complètement.

L'hyperglycémie provoquée au glucose fait monter la glycémie de 0,50 à 1,05 g. en une heure. L'adrénaline est sans effet. L'hypoglycémie à l'insuline est modérée, avec chute de 0,60 à 0,30 g. en deux heures. La malade est confiée au Professeur Mallet-Guy par le Professeur Marcel Girard.

INTERVENTION le 17 décembre 1949 (P. Mallet-Guy). Incision de Rio-Branco gauche débordant sur la gaine droite. Exploration complètement négative du pancréas. On pratique une pancréatectomie gauche poursuivie jusqu'à l'isthme. L'intervention est rendue un peu laborieuse par l'adiposité et par la longueur de la queue du pancréas qui se prolonge jusqu'au pédicule splénique. Ligature du canal de Wirsung, suture de la tranche pancréatique aux points séparés, surjet péritonéal. On suture le ligament gastro-colique en ménageant une cheminée en regard du moignon pancréatique et on ferme sur un petit drain.

Pièce opératoire : pancréas d'aspect normal, mais dont la coupe révèle la présence d'un adénome.

L'examen histologique confirme qu'il s'agit bien d'un adénome langerhansien.

Les suites opératoires sont très simples. La glycémie est à 1 g. après 48 heures. Le drain est enlevé très rapidement et la malade guérie rentre chez elle treize jours après l'intervention.

Deux mois après il n'y a toujours aucun trouble. La guérison se maintient actuellement après plus de 12 ans.

OBSERVATION N° 3

Monsieur Emile G..., 48 ans, a présenté dans son enfance des crises d'une comitialité héréditaire, retrouvée parmi ses ascendants et ses enfants. Cette épilepsie ne s'est plus manifestée depuis l'âge de 13 ans.

Depuis 4 mois, ce malade ressentait des malaises matinaux avec sensation de faim impérieuse. Le 29 octobre 1950 il tombe dans le coma et en est sorti par injection de sérum glucosé hypertonique. La glycémie était à 0,30 g. Hospitalisé, on lui prescrit un traitement comportant 20 cc. de ce sérum chaque jour par voie intra-veineuse. Mais il est très difficile de le maintenir à jeun pour pratiquer divers examens, car il présente aussitôt des malaises avec excitation ou abattement.

Envoyé dans le Service le 2 décembre 1950, c'est un homme en bon état qui pèse 77 kg. Son examen est négatif.

La glycémie est à 0,46 g. dans le sang artériel et à 0,44 g. dans le sang veineux. L'hypoglycémie provoquée à l'insuline n'affecte pas le taux du sucre sanguin qui ne varie pratiquement pas autour de 0,40 g. L'hyperglycémie au glucose voit monter la courbe de 0,47 à 0,80 g. en une heure. L'hyperglycémie à l'adrnaline provoque une légère ascension de 0,50 à 0,70 g.

INTERVENTION le 15 décembre 1950 (P. Mallet-Guy). Très grand Rio-Branco droit dont la branche verticale empiète à gauche qui permet après section du ligament gastro-colique l'exploration complète de la glande. On prélève dans la tête puis dans le corps en 2 points des lobules dont l'examen histologique extemporané montre une structure histologique normale. Exploration poursuivie à droite et à gauche de façon très complète ne permettant pas de trouver trace d'adénome. Une pancréatectomie gauche est réalisée selon la technique habituelle. Elle est laborieuse en raison de l'adiposité du sujet (plaie très profonde et surtout péritoine partout opacifié par la graisse). Les vaisseaux spléniques sont respectés sauf en un point où la veine est l'objet d'une ligature. La pancréatectomie est poussée jusqu'à la limite de la tête, la veine porte étant entièrement dégagée par la résection de l'isthme. Le canal de Wirsung n'a pas été retrouvé, suture et péritonisation du moignon pancréatique au-devant duquel sont laissés un drain et une petite mèche. L'arrière cavité est exclue comme à l'habitude. La vésicule est le siège d'une cholécystite lithiasique, elle est naturellement laissée en place.

La pièce de pancréatectomie pèse 55 g. Extérieurement elle ne présente pas apparence d'adénome insulinién. A la coupe, on trouve à la partie moyenne du corps, enchassé dans la glande un très bel adénome, qui mesu-

re 16 mm. sur 12. L'adénome n'affleure le bord supérieur que par son pôle; il n'est pas perceptible à la palpation. En avant et en arrière, l'adénome est dissimulé sous un tissu pancréatique normal.

L'examen histologique de la tumeur par le Prof. Feroldi montre qu'il s'agit d'un adénome langerhansien de type compact.

La glycémie est montée régulièrement jusqu'à 2,90 g. dans les 10 heures suivant l'intervention, malgré 30 unités d'insuline. Elle se maintient autour de 2,50 g. les deux jours suivants, alors que la même dose d'insuline est administrée. Après cinq jours, elle est à 1,40 g. avec 15 unités d'insuline.

Au huitième jour, le malade fait une défaillance cardiaque aiguë, avec œdème des membres inférieurs, dyspnée et cyanose. On institue le traitement de l'infarctus pulmonaire que l'on soupçonne, mais le décès survient quelques heures plus tard. L'autopsie confirme une embolie pulmonaire obstruant les artères des deux lobes inférieurs.

OBSERVATION N° 4

M. Robert G..., malade de 33 ans, employé de l'E.D.F., a noté depuis décembre 1957, la survenue, à l'effort musculaire, d'une diplopie, apparaissant à distance des repas et cédant au repos et à l'ingestion de sucre. En avril 1958, il présente une perte de connaissance prolongée près de vingt-quatre heures, accompagnée d'une crise bravais-jacksonienne droite et suivie d'une obnubilation de quarante-huit heures qui a cédé très rapidement à une injection de sérum glucosé hypertonique.

Deux malaises ultérieurs, moins sévères, ont également été calmés électivement par l'ingestion de sucre.

L'examen neurologique est parfaitement normal : fond d'œil, électroencéphalogramme et artériographie carotidienne gauche n'ont révélé aucune anomalie cérébrale; la glycémie a été notée un peu basse à deux reprises (0,80 et 0,60 g).

Comme il s'agit d'un neuroténique ayant alors de gros soucis de santé familiaux, on pense d'abord à une hypoglycémie plus vraisemblablement fonctionnelle, que l'on traite par corticothérapie et régime hypoglucidique.

Après une amélioration de quelques semaines, le malade présente, en septembre 1958, une crise d'agitation avec obnubilation persistante qui détermine son hospitalisation d'urgence : alors que la glycémie mesurée à deux reprises, n'était qu'à 0,37 et 0,40 g, le sujet, confus, couvert de sueurs, récupère toute sa conscience en quelques instants par l'absorption de 4 morceaux de sucre. L'examen neurologique reste de nouveau normal.

Une épreuve d'hypoglycémie provoquée par l'injection sous-cutanée de 10 unités d'insuline n'amène aucun malaise (même pas de sueurs) et n'abaisse la glycémie que de 0,57 à 0,40 g.

L'intensité et l'aggravation de l'hypoglycémie obligent à lui rechercher une origine lésionnelle : les radiographies du pancréas par stratigraphie axiale transverse montrent, à la jonction du corps et de la queue, une masse arrondie, du volume d'une grosse prune.

L'ensemble du pancréas est de volume normal, parfaitement décollé des organes voisins, donc sans péripancréatite. On affirme le diagnostic de tumeur langhériensienne localisée en précisant sa situation topographique.

L'indication opératoire est posée.

INTERVENTION le 29 octobre 1958 (P. Mallet-Guy). — Rio-Branco droit pour permettre l'exploration de la totalité de la glande : rien à la tête, à l'isthme, ni à la partie droite du corps; mais, en écartant à gauche, à l'union du corps et de la queue, largement implanté au bord inférieur de la glande, on découvre un kyste à parois très minces, à contenu rougeâtre, que l'on dégage très facilement des épiploons environnants. Une pancréatectomie gauche serait réalisable; elle serait excessive et présenterait certaine difficulté chez cet homme aux tissus infiltrés de graisse. On entreprend donc l'énucléation de la tumeur, qui est facile; on fond de la poche, une petite artère est liée au lin. Le diamètre du kyste est d'environ 4 cm, celui du lit glandulaire de 2,5 cm seulement. Fermeture sans drainage.

Examen histologique de la pièce (Prof. Féroldi). Adénome langerhansien de structure trabéculaire avec de petits territoires de nécrose et de vastes zones hémorragiques. Pas d'anomalies, ni de monstruosité cellulaires. Au voisinage de l'adénome, le pancréas présente des lésions de sclérose, sans caractère spécifique.

Suites opératoires simples.

On note une hyperglycémie à 2 g pendant six jours.

Revu en avril 1959, le malade va très bien, il n'a plus présenté aucun trouble. Une épreuve d'hyperglycémie provoquée est normale (0,85 à 1,15 g).

En juillet 1961 (soit trente-deux mois après l'intervention), le résultat reste parfait et la glycémie se maintient normale.

OBSERVATION N° 5

Madame D. G..., 58 ans, souffre depuis deux ans de malaises survenant le matin au réveil et se manifestant par des sueurs, des vertiges et réalisant parfois un état d'obnubilation. Des douleurs dans les membres inférieurs sont parfois ressenties. Le caractère commun de ces troubles est de disparaître après absorption d'eau sucrée. D'octobre 1957 à janvier 1959 ils s'accroissent progressivement; la malade augmente d'elle-même sa ration de sucre pour les combattre.

Lorsqu'elle entre dans le service le 19 janvier 1959, c'est une obèse de 87 kg. qui a pris 7 kg pendant les 6 derniers mois. Il n'y a pas de signes neurologiques objectifs.

La glycémie est à 0,58 g. L'hypoglycémie provoquée produit tardivement, au bout de 2 heures la chute de la glycémie à 0,30. La courbe d'hyperglycémie provoquée est normale avec notamment un clocher à 2 g et une onde d'hypoglycémie secondaire d'aspect habituel. Les examens radiologiques comportant entre autres une duodénographie hypotonique et des stratiographies axiales ne montrent pas d'images anormales. Il n'y a pas de signes électro-cardiographiques. Le tableau clinique : malaises sévères régulièrement améliorés par le sucre ainsi que le faible taux de la glycémie font décider une exploration.

INTERVENTION le 26 janvier 1959 (P. Mallet-Guy). — Incision de Rio-Branco droit qui permettra d'explorer très bien à la fois à droite et à gauche. La malade étant énorme, on commence par l'exploration la plus facile, celle du corps. Large ouverture du ligament gastro-colique. Le pancréas est pratiquement invisible, recouvert par un épais péritoine adipeux. On le repère au doigt et on le suit depuis la ligne médiane à 7 ou 8 cm à gauche de la ligne médiane. On sent une induration au bord inférieur cachée dans la graisse. On aperçoit la saillie d'une petite tumeur qui à la palpation apparaît appendue au bord inférieur de la glande, très prudemment, elle est libérée de la graisse environnante et elle apparaît bien comme l'adénome désiré. Tumeur aplatie, de 2 cm de diamètre, de 1 cm d'épaisseur — 1,52 g. —, bosselée avec une coloration un peu plus foncée que celle du pancréas normal et d'apparence kystique en un point. La tumeur peut être facilement libérée au dissecteur, elle est à la surface de la glande appendue à son bord inférieur. Elle peut être réséquée sans ouvrir en quelque sorte le pancréas. L'hémostase se fait aisément, une veine saigne un peu, elle est tamponnée. Il n'est pas nécessaire de la lier.

On laisse cependant à titre de précaution systématique, thrombase et spongel, un petit drain, et l'on referme le ligament gastro-colique. Biopsie extemporanée à l'ultropack : adénome langerhansien (Prof. Féroldi). L'exploration totale systématique du pancréas dans le but de rechercher un éventuel second adénome n'est pas entreprise chez cette femme exceptionnellement infiltrée de graisse. Cette exploration serait relativement grave et son risque certainement plus important que celui de l'omission d'une deuxième localisation adénomateuse.

L'examen histologique (Prof. Férold) révèle que la tumeur langerhansienne est formée par des cordons anastomosés entre eux, mais parfois séparés les uns des autres par des capillaires.

La glycémie 30 minutes après exérèse de la tumeur est passée de 0,70 à 1,71 g.; elle atteindra régulièrement 3,35 au bout de 10 heures pour redescendre ensuite; elle est à 2,50 g. le lendemain et le surlendemain de l'intervention, à 2,40 g. le troisième jour, à 1,70 g. le quatrième. Le sixième jour elle est normale, à 1,02 g.

Les suites opératoires ont été compliquées par un épisode bronchitique qui a cédé aux antibiotiques. La cicatrisation est assez lente chez cette malade obèse qui quitte le service le 12 février 1958 avec une glycémie à 1,10 g.

La malade guérie a été revue deux mois plus tard en excellente santé, sa glycémie à 1,20 g. Elle est toujours actuellement en bon état et a pu grâce à un régime perdre 10 kg.

OBSERVATION N° 6

Madame Marcelle L..., 48 ans, n'a pas d'antécédents pathologiques. Le début des troubles date de 4 ans. Elle a présenté alors un état dépressif avec idées de suicide, puis un brusque coma qui a cédé spontanément. Pendant les années suivantes, se produisent des épisodes confusionnels cédant par ingestion alimentaire. Une courte perte de conscience s'accompagne de mouvements convulsifs.

Au mois de juillet 1960 elle tombe dans un coma profond qui amène son hospitalisation dans un service de neuro-psychiatrie. Ses troubles sont alors rapportés à une hypoglycémie à 0,30 g. et une injection de sérum glucosé hypertonique lui fait rapidement reprendre conscience. Le Docteur Schott établit un traitement au Cortancyl qui est poursuivi 4 mois, mais comme après ce délai la glycémie reste à 0,40 g. et que la légère amélioration constatée au début disparaît, il adresse la malade dans le Service.

L'hypoglycémie provoquée à l'insuline montre une courbe relativement plate. L'hyperglycémie provoquée au glucose fait monter la glycémie de 0,60 à 1,22 g. après 1 heure 30, avec retour à 0,90 g. après 2 heures 30 : il n'y a pas d'onde hypoglycémique secondaire. L'hyperglycémie à l'adrénaline dessine une courbe de même aspect. Une hyperglycémie à l'A.C.T.H. avait été pratiquée auparavant : la glycémie était restée stable entre 0,70 et 0,80 g.

INTERVENTION le 28 nov. 1960 (P. Mallet-Guy). — Incision de Rio-Branco droite. D'emblée on ouvre l'arrière cavité et l'exploration du corps du pancréas qui est facile, menée à la fois par la face antérieure et par la face postérieure décollée, montre un peu à gauche de la ligne médiane, sur la face antérieure, atteignant le bord supérieur de la glande, une formation enchassée à son intérieur, qui ressemble à une adénome langerhansien. L'aspect est celui d'une petite masse arrondie, légèrement saillante à la face antérieure de la glande dont elle semble dissocier les lobules, écartant ainsi le pancréas normal, pour apparaître à sa surface. L'aspect est uniforme, non lobulé, la couleur de teinte légèrement plus chamois que le reste de la glande. La consistance est un peu plus ferme. Il semble bien s'agir d'un adénome langerhansien qui fait surface sur 1/2 cm² environ. L'exploration du pancréas, par ailleurs, reste négative. Il n'y a rien d'autre dans le corps de la glande, rien dans l'isthme, rien dans la tête qui est décollée en avant et en arrière. La dissection ce nodule semble confirmer sa nature. En aucun point la glande pancréatique n'est, à proprement parler ouverte en cours de route. Il est procédé à la ligature de plusieurs pédicules artériels et lorsque la pièce est enlevée, il reste un petit lit parfaitement exsangue.

La pièce est immédiatement l'objet d'un examen qui répond : adénome langerhansien. A tout hasard un petit drain est laissé dans le lit, un tunnel péritonéal étant fait autour de lui, excluant l'arrière cavité.

La glycémie déterminée 10 minutes après l'ablation de l'adénome est à 1,45.

Examen histologique confirmatif par le Prof. Féroldi : il s'agit bien d'un adénome langerhansien sans signes de malignité.

La glycémie monte de 0,60 à 1,40 g entre le début et la fin de l'intervention. Elle est à 1,65 g: 10 heures après, à 1,1 g. Le lendemain et à 0,90 g. le surlendemain. Le troisième jour survient un accident hypoglycémique passager, au cours duquel la glycémie est à 0,40 g. Il cède par injection de sérum glucosé. Il a été interprété comme une défaillance surrénalienne momentanée chez une malade qui ne recevait pas d'A.C.T.H. après quatre mois d'un traitement cortisonique intensif. Les jours suivants la glycémie moyenne se maintient spontanément à 0,90 g.

Les suites sont par ailleurs simples et la malade quitte le service le 15 décembre 1960 avec une glycémie à 1,20 g.

Elle est revue le 12 juin 1961, se plaignant de nouvelles malaises. On pratique une glycémie qui est à 0,90, une hypoglycémie à l'insuline qui est normale avec une chute à 0,30 et un rétablissement rapide à un niveau correct, une hyperglycémie au glucose qui s'avère également normale. Pour plus de sécurité, une épreuve d'effort est réalisée, sous la forme d'une marche de 3 km le matin à jeun : elle ne modifie pratiquement pas la glycémie. Les troubles présentés par cette malade sont mis sur le compte de troubles méno-pausiques.

En janvier 1962 aucun malaise ne s'était reproduit.

II. — ADÉNOMES DE L'ENFANT

OBSERVATION N° 7

Enfant Jean-Paul V..., 10 ans 1/2 qui a présenté depuis janvier 1957 toute une série de malaises atypiques prédominant le matin vers 10 ou 11 heures ou bien survenant lors d'efforts musculaires. Il accuse des troubles nerveux, une tendance syncopale, un petit état anxieux et son attention scolaire diminue.

Au cours du printemps 1957, se manifeste une composante digestive très nette, associant vomissements et douleurs abdominales, à tel point que l'hypothèse d'une appendicite a été soulevée. Parallèlement se développe une polyphagie intense.

De février 1957 à février 1958, cinq malaises graves, avec perte de conscience sans mouvements convulsifs se sont produits, dont l'un nettement sous la dépendance de l'effort musculaire, en faisant du ski.

L'authentification de ces crises a été apportée par le dosage de la glycémie qui oscille entre 0,50 et 0,60 g.

Le Docteur Guinet prescrit un traitement à la cortisone, qui apporte une amélioration clinique temporaire mais reste inefficace sur le taux de glycémie. Deux dosages effectués en mars 1958 apportent respectivement les chiffres de 0,10 et 0,15 g. L'hypoglycémie provoquée à l'insuline fait chuter la glycémie de 0,32 à 0,10 g. en 60 minutes, avec retour à 0,30 g. après

90 minutes. L'hyperglycémie provoquée au glucose la fait monter de 0,10 à 0,57 g. en 60 minutes, avec persistance d'un taux élevé, 0,76 après 3 heures. Le Docteur Guinet adresse l'enfant dans le Service pour intervention avec le diagnostic probable d'insulomè.

Une hyperglycémie provoquée à l'adrénaline est pratiquée qui donne des résultats paradoxaux : la glycémie chute de 0,78 à 0,42 g. en 30 minutes et oscille jusqu'à la deuxième heure entre 0,30 et 0,60 g.

INTERVENTION le 25-4-58 (P. Mallet-Guy). — Rio-Branco droit qui permettra mieux que l'incision gauche l'exploration totale de la glande. Il n'y a rien dans la tête ni dans l'isthme du pancréas. Par contre dans le corps, un peu à gauche de la ligne médiane, exactement au-dessus de l'aorte, on perçoit au doigt une petite boule enchâssée dans l'épaisseur de la glande. Celle-ci en ce point est doublée d'épaisseur. L'adénome ne s'extériorise pas en avant. Libération du bord inférieur sur 5 cm, libération de la face postérieure. Là non plus l'adénome ne s'extériorise pas. Il est donc complètement enchassé dans le parenchyme. Il semble plus près de la face antérieure que de la face postérieure. Aussi pratique-t-on à 8 mm du bord inférieur et parallèlement à lui une incision prudente et progressive du pancréas, le doigt de l'aide engagé derrière la glande faisant saillie et fixant la tumeur. On découvre alors le pôle antérieur de l'adénome qui est plus foncé que la glande, un peu bleuté et l'on arrive en disséquant très prudemment à le cliver parfaitement du tissu glandulaire. Au passage on lie en bas la veine efférente puis en haut la petite artère parfaitement individualisée du pédicule. L'hémostase du lit glandulaire est totale. Aucun canal pancréatique important n'a été intéressé. Il n'y a d'ailleurs aucun écoulement de liquide pancréatique. Toutefois à titre de sécurité on laisse sortir à travers le surjet qui reconstitue la glande en avant un tube de Polythène n° 3 qui est fixé par un nœud de catgut puis assujéti également dans la suture du ligament gastro-colique.

La pièce a été confiée au Prof. agrégé Féroldi tout entière en même temps qu'un petit fragment de tissu pancréatique au voisinage de l'adénome. Une glycémie a été faite avant toute manipulation pancréatique et quelques minutes après l'ablation de l'adénome. A aucun moment il n'a été question de faire ni une Wirsungraphie ni une spléno-portographie bien entendu.

L'examen histologique du Prof. Féroldi est confirmatif : il s'agit d'un adénome langerhansien typique, sans signe de malignité.

La glycémie était de 1,10 g. avant l'intervention : elle atteint 1,65 g. à la fin et monte à 1,91 g. après 10 heures, à 2,56 g. après 15 heures ; elle redescend très régulièrement pendant la nuit, jusqu'à 1,65 g. et conserve ce taux moyen dans les cinq dosages effectués le lendemain de l'intervention. Le surlendemain et les jours suivants, elle varie entre 0,90 et 1,80 g.

Les suites opératoires sont simples et l'enfant quitte le service le 12 mai 1958 en très bon état général.

Il est revu deux mois plus tard, porteur d'une masse épigastrique, refoulant l'estomac sur les clichés radiographiques et qui évoque un pseudo-kyste

pancréatique. Au cours d'une nouvelle intervention, le 4 mai 1958 cette collection est découverte : il n'est pas possible de mettre en évidence l'orifice par lequel s'écoulait le suc pancréatique, mais étant donné qu'on a la certitude qu'il n'y avait pas à l'origine une lésion du canal de Wirsung, le pseudo-kyste est traité par drainage.

Les suites sont simples, l'écoulement se tarit un mois après et l'enfant rentre chez lui le 18 juillet 1958. La glycémie est alors à 0,95 g.

Un an plus tard la guérison est maintenue. Il ne nous a pas été possible d'avoir des nouvelles plus récentes de cet enfant dont les parents ont quitté la région.

OBSERVATION N° 8

Enfant Danielle F..., 7 ans 1/2, sans antécédents personnels. Cette fillette a présenté trois ans auparavant les premiers signes de l'affection. Au cours d'une coqueluche elle adopte un comportement bizarre avec air absent mais sans perte de connaissance. Deux mois plus tard les malaises se répètent : le regard est vague; l'enfant est pâle et transpire abondamment; ces signes surviennent au réveil et disparaissent avec l'absorption du petit déjeuner; ils se reproduisent régulièrement chaque matin. Au bout d'un nouveau délai de deux mois apparaissent des crises convulsives généralisées à horaire également matinal.

L'enfant est hospitalisée, et le diagnostic d'hypoglycémie est fait. Malgré un régime enrichi en glucides, les crises vont se répéter et la glycémie rester constamment basse entre 0,60 et 0,80 g. En décembre 1958, la constatation d'une absence de sensibilité de la glycémie à l'insuline en impose pour une hypoglycémie d'origine pancréatique par adénome probable.

L'enfant subit dans la ville où elle habite une première intervention le 29 janvier 1958 : devant l'absence d'adénome macroscopiquement décelable, le chirurgien pratique une pancréatectomie des 2/3. L'examen de la pièce opératoire ne montre ni adénome, ni anomalies de répartition des cellules A et B.

Les résultats immédiats de l'opération, agissant comme pancréatectomie de réduction sont excellents puisque pendant quelque temps le comportement resta normal avec une glycémie ne descendant pas au-dessous de 0,76 g. Mais deux mois plus tard de nouveaux malaises et des crises convulsives décident le médecin traitant à adresser l'enfant au Professeur Bernheim.

Différents examens pratiqués dans le Service de Clinique Médicale Infantile de Lyon objectivent une hypoglycémie sévère (0,42 en moyenne) et résistante au régime enrichi en glucides. L'enfant présente des troubles psychiques marqués avec phases d'excitation et d'irritabilité. Le tracé électro-encéphalographique est perturbé. L'hypoglycémie provoquée par injection intra-veineuse d'insuline donne une réponse normale, de même que l'hyperglycémie provoquée. On trouve un taux de corticoïdes plasmatiques bas au moment d'une crise et le diagnostic est posé d'hypoglycémie fonctionnelle par défaut de stimulation hypophysaire.

Un traitement à l'A.C.T.H. est commencé le 29 mai 1959 qui apporte une amélioration clinique et biologique. L'enfant est à nouveau hospitalisée dans le Service du Prof. Bernheim en septembre 1959 : la glycémie est normale; on espère puis supprime l'A.C.T.H. Un nouveau malaise en octobre avec glycémie à 0,79 g. fait reprendre le traitement. Malgré celui-ci un bilan fait en janvier 1960 montre une glycémie à 0,54 g. Les malaises sont fréquents. Un tracé électroencéphalographique présente alors des signes indiscutables de comitialité sous-corticale. Le traitement de cette comitialité est sans résultat sur les tracés. Une encéphalographie gazeuse montre des images normales. On revient, malgré la première intervention négative au diagnostic d'hypoglycémie par tumeur pancréatique. Le Prof. Bernheim adresse l'enfant au Prof. Mallet-Guy en lui demandant de pratiquer une pancréatectomie des 9/10.

INTERVENTION le 4 juillet 1960 (P. Mallet-Guy). — Incision de Rio-Branco droite coupant la cicatrice horizontale sur la ligne médiane mais débordant largement au dehors. Après libération des adhérences, qui est assez facile, on explore complètement le pancréas, la tête, tout d'abord, qui est palpée méthodiquement, après décollement du côlon puis du plan duodéno-pancréatique jusqu'à la veine porte. Il y a deux nodules, un en avant et un en arrière qui sont manifestement des ganglions lymphatiques, mais pas d'adénome perceptible. On incise alors le ligament gastro-colique et l'on retrouve le moignon de pancréatectomie gauche qui se trouve en réalité sur le flan gauche de la colonne (la pancréatectomie avait été économique). On entreprend une deuxième pancréatectomie en libérant de gauche à droite jusqu'à la veine porte qui est dépassée complètement, libérée et repérée par une sonde de Nélaton passée autour d'elle. A ce moment, partant de ce décollement, c'est-à-dire en suivant dans l'ordre la première et la seconde portion du duodénum depuis le pylore, on libère le pancréas; le cholédoque est repéré, il passe dans un tunnel de la glande ce qui complique un peu les choses, et la dissection est poursuivie jusqu'au-dessus de l'ampoule de Vater. Parallèlement la libération est faite de la partie supérieure du tronc spléno-mésaraïque avec dissection des petites veines. Le plan était, tout d'abord, de se borner à la résection de ce qui restait, du corps, de l'isthme et des 3/4 de la tête. Lorsque ceci est fait on s'aperçoit qu'en réalité il reste un très gros processus uncinatus qui est plus volumineux que ce qui a été réséqué. On entreprend alors sa libération de bas en haut et de gauche à droite et cette libération se fait au prix de quelques nouvelles ligatures le long de la veine grande mésaraïque. L'hémostase a été faite au fur et à mesure, elle est finalement excellente. En fin d'intervention il reste un petit moignon de 2 cm 1/2 de grand diamètre, qui est adhérent au duodénum à l'endroit de l'ampoule et dans le cadre duodénal apparaît distinctement le trajet du cholédoque libre et la totalité de l'axe portal. Un seul point un peu inquiétant est la vascularisation du duodénum. L'épreuve de l'eau chaude juste au-dessous de la papille montre qu'il se contracte et semble s'irriguer tout à fait. De toute façon il est encapuchonné dans le méso-côlon et un drain est laissé en dehors de lui. Le moignon pancréatique dans lequel on n'a pas retrouvé trace du Wirsung est suturé par 3

points. Un deuxième drain est laissé dans le centre du cadre au contact de la suture et la veine porte est elle-même habillée par un lambeau qui la protège de ce drain et d'un éventuel écoulement de suc digestif. Une petite cheminée est faite autour de ce deuxième drain.

Pièce opératoire : La pièce comporte deux parties : d'abord ce qui restait du corps, de l'isthme et les 3/4 de la tête et d'autre part le gros fragment correspondant au processus uncinatus. L'ensemble pèse 11,500 g. Dans le processus uncinatus, à la limite de la partie laissée en place, on note un nodule très rond, individualisé, plein, qui pourrait bien être un adénome. On retrouve bien, non dilaté, le canal de Wirsung de la partie corporelle. L'examen histologique (Prof. Agr. Féroldi) montre au niveau du corps et de l'isthme un pancréas à peu près normal. Dans l'une des coupes sérieées pratiquées on trouve un adénome langerhansien formé d'une conjonction de petits îlots normaux avec parfois une vague cavité glanduliforme au centre. Les cellules sont presque toutes de type B. Il n'y a pas d'anomalies ou de monstruosités cellulaires ou nucléaires.

Les suites opératoires sont marquées par l'écoulement d'une petite fistule bilio-pancréatique qui se tarit en 15 jours. L'enfant perd du poids pendant le premier mois, mais elle est transformée au point de vue psychique. Un tracé électroencéphalographique montre un mois et demi après l'intervention la disparition totale des signes de comitalité. Au point de vue purement pancréatique, on donne des extraits pour compenser l'insuffisance pancréatique externe, et 15 unités d'insuline par jour pour maintenir la glycémie à un niveau normal.

Depuis lors l'enfant reste guérie, n'a ressenti aucun malaise et s'est mise à prendre du poids.

III. — CARCINOMES LANGERHANSIENS HYPERINSULINIQUES

OBSERVATION N° 9

Monsieur T..., âgé de 59 ans souffre depuis 7 ans de malaises sous forme de céphalées violentes accompagnées de sueurs et survenant avant les repas. Pendant cette longue période ces épisodes d'abord très espacés vont se rapprocher et s'aggraver au point de justifier l'admission du malade dans un service de neurologie. Divers examens ont été pratiqués à la recherche d'une tumeur cérébrale, entre autres un tracé électroencéphalographique et une ventriculographie; tous sont négatifs. On n'a pas la notion qu'une glycémie ait alors été effectuée.

Depuis un an des pertes de connaissances sont apparues. Un épisode comateux dure même deux jours avant de céder au traitement glucosé qui est mis en œuvre sur la donnée d'un taux de glycémie à 0,40 g. Un régime hyper-sucré améliore l'état du malade pendant 6 mois, puis les accidents hypoglycémiques réapparaissent. Le malade est alors envoyé dans le service.

Lors de son admission le 18 juillet 1952, il s'agit d'un homme en bon état dont l'examen est totalement négatif. La courbe d'hypoglycémie provoquée n'est que peu abaissée de 0,60 à 0,45 g. au bout de deux heures. L'hyperglycémie provoquée au glucose n'influe pas sur la glycémie qui varie de 1,13 à 1,15 g. jusqu'à la deuxième heure; il se dessine alors une faible onde hypoglycémique secondaire à 0,70 g.

INTERVENTION le 25 juillet 1952 (P. Mallet-Guy). — Rio-Branco droit, par lequel on peut explorer complètement le pancréas gauche. A la face postérieure du corps on sent quelques nodules indurés dont on comprendra la signification plus tard, mais il n'y a rien qui ressemble à une tumeur bénigne encapsulée. La tête du pancréas est le siège d'une tumeur mal limitée, développée le long de la deuxième portion du duodénum. Cette tumeur est très dure, elle ressemble plus à un cancer qu'à un adénome. De plus, derrière la tête du pancréas, on découvre une grosse masse manifestement ganglionnaire, indépendante de la tête, rattachée seulement à celle-ci par un pédicule vasculaire. Résection de cette masse. A la coupe macroscopique, il est évident qu'il s'agit d'un ganglion envahi par le cancer. Il s'agit donc vraisemblablement d'un épithélioma langerhansien. L'essaimage ganglionnaire se poursuit dans la direction de la queue du pancréas : ce sont ces petits nodules qui avaient été au début perçus. Ils se poursuivent également dans le petit épiploon, rendant illusoire une tentative d'exérèse; une telle opération radicale serait d'ailleurs très mal réalisable chez un sujet beaucoup plus gras qu'il n'apparaissait cliniquement : le péritoine et les mésos sont infiltrés de graisse, c'est ainsi que le corps du pancréas, même après ouverture de l'arrière-cavité, était rendu invisible par l'adiposité du péritoine postérieur.

L'indication d'une anastomose biliaire est discutée : il est possible en effet que l'évolution de la tumeur entraîne tôt ou tard une sténose cholédocienne. Actuellement, en l'absence même d'un contrôle radio-manométrique, le fait que la vésicule n'est absolument pas dilatée permet de ne pas retenir pour l'instant la nécessité d'une telle indication. Il y aurait donc seulement à envisager une cholecysto-gastrostomie préventive; en fait, l'intervention se présenterait mal car l'absence de toute dilatation vésiculaire chez cet obèse rendrait malaisé un acte opératoire qui est des plus simples dans d'autres conditions.

Un fragment ganglionnaire est envoyé au laboratoire d'anatomie pathologique.

L'examen histologique permet au Prof. Féroldi d'observer une tumeur formée tantôt de plages pleines, tantôt de formations d'aspect glanduliforme. Les cellules sont toutes les mêmes, acidophiles, généralement volumineuses.

La tumeur est le siège de petites hémorragies. Il s'agit d'une tumeur langerhansienne. L'existence de plages nécrotiques et surtout la constatation d'un envahissement ganglionnaire permettent d'en affirmer la malignité.

Les suites sont simples et le malade sort après 18 jours, avec une glycémie à 0,80 g.

Le médecin traitant de ce malade domicilié dans le Sud-Ouest de la France a fait parvenir de ses nouvelles cinq ans plus tard. L'état général était excellent mais les crises hypoglycémiques étaient de plus en plus fréquentes et graves. Nous avons appris que le décès était survenu en 1959 soit six ans et demi après l'intervention, dans le coma hypoglycémique. La durée de survie souligne l'existence de ces épithéliomas langerhansiens à marche lente.

OBSERVATION N° 10

M. Pierre M..., malade de 44 ans, plâtrier, a présenté en 1950 une glycosurie à 40 g. avec hyperglycémie à 1,86. Une régime restrictif, ramenant le poids de 86 à 79 kg. et comportant la réduction des hydrates de carbone à 140 g. par jour, fait rapidement disparaître ce diabète.

En 1953 apparaissent des épisodes de boulimie avec sudation calmés par l'ingestion alimentaire, qui se poursuivent jusqu'en 1955, date à laquelle on découvre, à l'occasion d'un malaise plus important, une hypoglycémie à 0,45 g.

Depuis, les malaises hypoglycémiques seraient presque quotidiens s'ils n'étaient prévenus par un petit déjeuner important et un repas supplémentaire à 16 heures : pendant toute cette période (1955-1958) la ration quotidienne de glucides s'élève à 220-240 g., mais la glycémie à jeun reste normale entre 1,10 et 1,30 g.

Au cours d'un malaise important en 1958, elle tombe à 0,40 g. Cependant, tous les malaises sont enrayés par l'ingestion de sucre avant que survienne une perte de connaissance complète.

En juillet 1958, la palpation épigastrique perçoit une masse anormale de la région pancréatique. Une épreuve d'hypoglycémie provoquée par l'insuline n'entraîne qu'une baisse glycémique insignifiante.

Les radiographies du pancréas par stratigraphie axiale transverse montrent, dans la moitié gauche de la glande, l'existence d'une masse arrondie, grosse comme un pamplemousse, d'opacité plus dense que le pancréas péri-tumoral, paraissant enfin relativement bien limitée.

L'indication opératoire est alors posée par le Prof. Levrat.

INTERVENTION le 15 janvier 1958 (P. Mallet-Guy). — Par incision de Rio-Branco gauche qui devra être complétée, en cours d'intervention, par un débridement sur la droite, découverte d'une tumeur pancréatique faisant

saillie sous le ligament gastro-colique. L'incision du ligament montre une tumeur lisse, multilobée, tendue, du volume d'une tête d'adulte. Il semble tout d'abord qu'il s'agisse d'un kyste, bien que la surface de la tumeur soit anormalement vascularisée. Une ponction est faite, il s'écoule un jet de sang. En un deuxième point, une autre ponction donne le même résultat. Les deux orifices sont coagulés. La tumeur occupe, à gauche, la totalité de la glande jusqu'à la queue. Elle forme une masse énorme, répartie en plusieurs noyaux, que l'on libère de proche en proche avec des ligatures de pédicules successifs. On arrive à la déloger du méso-côlon malgré les bourgeons qui se sont engagés entre les deux feuillets péritonéaux. Les vaisseaux spléniques et la rate sont laissés en place et le clivage s'annonce bien, lorsqu'en arrivant sur la veine porte on déclenche une hémorragie inquiétante qui entraîne pendant un quart d'heure, malgré le tamponnement, une baisse de pression avec pouls incomptable. Après clampage latéral, la veine porte apparaît le siège d'une longue déchirure de 10 cm qui se prolonge sur la veine grande mésentérique et qui peut être suturée d'une façon étanche et sans difficultés. La libération vers la droite est poursuivie. La tumeur se prolonge en réalité dans la tête, respectant la portion juxta-duodénale. L'exérèse est arrêtée très près du duodénum, laissant en place une mince couche de tissu sain. La condition du malade ne semble pas permettre de continuer l'opération en pancréatectomie totale. L'hémostase est complète, le grand épiploon basculé dans la loge splénique. Au devant de lui, le ligament gastro-colique est reconstitué et l'abdomen fermé totalement.

L'hémorragie per-opératoire a été compensée intégralement (il a été transfusé 9 l. de sang). La tension artérielle, à la fin de l'opération, est stabilisée régulièrement entre 12 et 14.

La pièce ouverte pèse 700 g. Elle est bilobée et comme encapsulée. A la coupe, son aspect est encéphaloïde. L'examen histologique est confié au Prof. Agr. J. Féroldi.

Cet examen affirme l'épithélioma d'origine langhéransienne, à structure rubannée, cordonnale, parfois glanduliforme. Les cellules sont polyédriques ou cubiques, acidophiles, à noyaux assez polymorphes. Les monstruosité sont relativement rares. La capsule fibreuse péri-tumorale, très dense, est parsemée de quelques vestiges pancréatiques sous forme d'îlots de Langherans, mais on ne remarque pas d'acini excréteurs. La tumeur pénètre d'ailleurs dans cette coque sous forme de lobules volumineux, paraissant intra-vasculaires.

Les suites opératoires ont été des plus simples. La tension s'est maintenue tout à fait normale, sans qu'il soit nécessaire de faire un autre apport sanguin. Dès le lendemain de l'intervention, émission des gaz et reprise de l'alimentation liquide. Stabilisation thermique à 37° obtenue le sixième jour. Cicatrisation per primam et le malade peut partir le dix-septième jour. La glycémie, qui était à 1,17 g avant l'intervention, plafonne entre 4 et 4,80 au cours de celle-ci, pour redescendre à 1,93 au quinzième jour et à 1,80 au seizième jour.

La glycémie se stabilise ensuite autour de 1,20 g sans prescriptions particulières de régime.

En février 1959, glycémie : 1,50; une glycosurie, toujours inférieure à 5 g, a été notée de façon intermittente.

En avril 1959, l'hyperglycémie atteint 3,50 g avec une glycosurie de 66 g par jour. Une ration de 150 g d'hydrates de carbone abaisse la glycémie à 2,05 g et la glycosurie à 25 g par jour.

En juin 1960 (vingt mois après l'intervention), le malade garde un bon état général, son poids est stationnaire (70 kg), il n'a jamais présenté aucun nouveau malaise hypoglycémique, mais conserve un diabète d'importance moyenne : glycémie : 2,50; glycosurie : de 10 à 30 g par jour, avec un régime de 160 g de glucides et une injection quotidienne de 25 unités d'insuline. En avril 1962, l'état de l'opéré est inchangé, aucun signe de récurrence.

OBSERVATION N° II

Monsieur Gabriel T..., 54 ans n'avait aucun antécédent pathologique notable lorsque, le 27 septembre 1959, conduisant sa voiture, il a une absence. Un passager réussit à arrêter le véhicule et le malade, reprenant connaissance, ne se souvient de rien mais garde pendant quelques minutes une très nette diplopie. Une deuxième absence se produit dix jours plus tard; elle est précédée de troubles de la vision des couleurs; elle dure une heure; elle est également suivie d'amnésie rétrograde.

A la suite de ces troubles, le malade est hospitalisé dans un service de neurologie. L'examen est négatif, y compris le tracé électroencéphalographique. Il est renvoyé chez lui avec un traitement anticomitial.

Le 10 décembre 1959, un nouvel épisode se produit : affaiblissement de la conscience et mouvements cloniques du membre supérieur puis du membre inférieur droits. Le malade est derechef hospitalisé; il reste deux jours durant dans un état second, sans offrir de signes neurologiques objectifs : il n'y a pas en particulier de signe de Babinski. Une glycémie est alors pratiquée qui est à 0,20 g; on fait 120 cc de sérum glucosé hypertonique; la glycémie remonte lentement, atteignant 1,40 g cinq heures après le début du traitement. La conscience ne se rétablit pourtant pas complètement, malgré une nette amélioration; le malade répond maintenant aux questions mais reste hébété. Le traitement est poursuivi le jour suivant et la glycémie se montre irrégulière sans descendre toutefois au-dessous de 0,70 g. Pendant une semaine elle va s'abaisser à deux reprises 0,40 g malgré les perfusions glucosées. Les accès hypoglycémiques se traduisent sur différents modes, tantôt agressif et tantôt confusionnel.

L'hypoglycémie provoquée à l'insuline dessine une courbe analogue à celle déjà observée dans plusieurs observations, suivant un tracé régulièrement descendant de 0,40 à 0,25 g deux heures après l'injection. Des stratigraphies axiales montrent l'image d'un isthme pancréatique anormalement volumineux. Le malade est alors adressé dans le Service par le Prof. Devic.

A l'entrée, on est en présence d'un malade hébété, ne répondant pas à toutes les questions qu'on lui pose, mais conscient. La glycémie est à 0,52 g. On pratique une duodénographie hypotonique qui ne permet jamais d'opacifier la moitié droite de la troisième portion duodénale; cet aspect est observé dans les affections de l'isthme et de la tête du pancréas. Une exploration est immédiatement décidée.

INTERVENTION le 24 décembre 1959 (P. Mallet-Guy). — L'incision de Rio-Branco droite permet tout de suite de constater qu'une métastase volumineuse occupe le bord du foie. On trouve effectivement un gros cancer du pancréas, siégeant dans le corps et l'isthme et correspondant aux images de la duodénographie hypotonique. Outre la métastase, il n'y a aucune possibilité d'exérèse de cette tumeur extrêmement fixée. On referme après prélèvement hépatique.

L'examen histologique du fragment hépatique par le Prof. Féroldi montre que le parenchyme est effectivement envahi par un épithélioma de structure assez atypique dont l'origine pancréatique paraît devoir être retenue.

L'après-midi suivant l'intervention, le malade qui s'était réveillé présente une brusque perte de conscience. Le sérum glucosé hypertonique reste sans effet. La famille désire emmener le malade qui décède durant le transport. Il n'y a donc pas eu de vérification nécropsique.

CHAPITRE III

ÉTUDE MORPHOLOGIQUE DES TUMEURS LANGERHANSIENNES

Notre expérience anatomo-clinique concorde avec les données classiques, qui séparent les tumeurs langerhansiennes en trois catégories, au moins dans leur étude anatomo-pathologique. Il est d'usage de distinguer :

— Des ADÉNOMES LANGERHANSIENS MANIFESTEMENT BÉNINS, tant du point de vue histologique que du point de vue clinique.

— Des ADÉNOMES SUSPECTS DE MALIGNITÉ, qui présentent une discordance entre leurs caractères microscopiques, comportant des signes de malignité, et leurs caractères cliniques très en faveur de la bénignité.

— Des CARCINOMES LANGERHANSIENS enfin, où anatomie pathologique et clinique plaident l'une et l'autre en faveur de la malignité.

La fréquence de chacune de ces trois catégories est très différente; signalons immédiatement que les adénomes bénins prédominent très largement, que les tumeurs suspectes de malignité sont plus rares et que les carcinomes langerhansiens sont exceptionnels.

A) Les adénomes insulino-sécrétants manifestement bénins.

Les adénomes insulino-sécrétants manifestement bénins constituent à eux seuls 90 % des tumeurs langerhansiennes.

I. — Aspects macroscopiques.

La **taille** des adénomes langerhansiens insulino-sécrétants bénins est généralement petite. Le volume des tumeurs que nous avons observées était comparable à celui d'un pois pour la plus petite, à celui d'une cerise pour la plus volumineuse. Ceci correspond aux données de la revue de HOWARD.

Divers auteurs ont attaché une certaine importance au volume minimum requis pour qu'on puisse à bon droit parler d'adénome hypoglycémiant : il serait de 10 mm. pour DUFF et MURRAY; de 5 mm. pour LOPEZ-KRUGER et DOCKERTY et de 2 mm. seulement pour SIERACKI et Collaborateurs. Dans les observations de cet auteur, une tumeur de cette taille se manifestait cliniquement par des phénomènes sévères d'hyperinsulinisme. Pour sa part, VAN BEEK a rapporté un cas de DAVIES où l'ablation d'un adénome microscopique a fait disparaître les signes cliniques d'hypoglycémie; il est vrai que l'intervention comporta en outre une pancréatectomie dite « de réduction ». Plus probantes sont les observations de SHERMAN (adénome microscopique unique) et de SCHOLTEN (adénome de la taille d'une tête d'épingle) où en l'absence d'intervention les tumeurs furent responsables d'une issue fatale.

Inversement, on a pu observer des adénomes bénins de gros volume : 175 g. dans un cas de BROCCQ, 500 g. dans un cas de PATELLANI. Il faut cependant souligner que dans la très grande majorité des cas la dimension moyenne des adénomes insulino-sécrétants est toujours inférieure à celle des carcinomes langerhansiens, et même à celle des adénomes non insulino-sécrétants.

La **coloration** de ces tumeurs tranche la plupart du temps sur le tissu pancréatique normal jaunâtre. Quelques-unes sont grises, mais le plus grand nombre d'entre elles ont une teinte rose, rougeâtre ou même violacée; ces dernières colorations trouvent leur origine dans l'abondante vascularisation périphérique de l'adénome, qui peut parfois présenter des zones hémorragiques perceptibles macroscopiquement.

La **consistance** des adénomes bénins est relativement plus ferme que le pancréas avoisinant, même lorsqu'ils ne sont le siège d'aucun phénomène dégénératif fibrosant ou calcifiant. Encore

faut-il pour que cette fermeté permette de repérer par la palpation les tumeurs profondes que celles-ci soient d'un volume suffisant. Nous verrons l'importance que présente cette condition lors du temps exploratoire du traitement chirurgical.

Toujours en raison des difficultés de repérage opératoire, il faut connaître les différentes possibilités de **localisation** des adénomes langerhansiens. Celles-ci doivent être envisagées sous deux aspects : situation suivant les diverses portions de la glande d'une part, localisation en profondeur dans le parenchyme pancréatique d'autre part.

SUIVANT LA PORTION DU PANCRÉAS considérée, la fréquence des adénomes langerhansiens varie assez considérablement. Elle est maxima dans la région caudale, peut-être en raison de l'abondance relative des îlots dans cette région.

Cette constatation est vérifiée parmi les cas que nous rapportons : quatre adénomes dans le pancréas gauche (obs. 2, 3, 4, 6), une dans le corps (obs. 5) et une dans la tête (obs. 1). Elle est basée sur des revues plus importantes, telle celle de AIRD. CRAIN sur 238 cas relève 74 adénomes dans la queue, 54 dans le corps, 26 à la jonction du corps et de la queue et 67 dans la tête. HOWARD pour 255 cas utilise une classification plus détaillée mais en tire des conclusions identiques : 87 adénomes dans la queue, 67 dans le corps, 66 dans la portion céphalique, 25 à la jonction corps-queue et 10 à la jonction corps-tête.

Il faut de plus envisager la possibilité de tissu pancréatique ectopique, occupant le hile splénique, la paroi gastrique duodénale ou vésiculaire, voire le Diverticule de Meckel. Des adénomes peuvent se développer aux dépens de ces îlots de Langerhans de siège inhabituel. Ainsi BARBOSA signale en 1946 six publications concernant des insulomes ectopiques et PICCALUGA et DE MAURIZI neuf cas dans leur étude plus récente.

LA LOCALISATION DE LA TUMEUR DANS LE TISSU pancréatique est très variable.

Les cas chirurgicalement très favorables en raison du repérage rapide et de l'ablation facile de l'adénome ne sont pas exception-

nels. Il s'agit d'adénomes sous-péritonéaux, affleurant la face antérieure de la glande. Un de ces cas se trouve dans notre observation I.

Plus favorables encore sont les tumeurs véritablement pédiculées, appendues à la face antérieure du pancréas ou à son bord inférieur. CARR, puis REITER en ont signalé la possibilité, et nous en apportons un cas supplémentaire (obs. 5).

Mais il existe aussi des adénomes siégeant en plein parenchyme, et dont la découverte et l'énucléation sont beaucoup plus laborieuses.

Plus difficiles encore à repérer sont les tumeurs profondément enfouies au cœur d'un processus uncinatus parfois volumineux : c'est le cas de la fillette rapporté dans notre observation n° 8. Ce fait avait déjà été signalé par SANDBLOM et par MARTIN qui attirèrent l'attention sur la possibilité d'incursion d'un adénome dans le tissu mésentérique.

Il faut enfin relater la localisation possible mais rare, rapportée par V.K. FRANTZ et par VAN BEEK, près du bord duodénal de la glande : la tumeur peut alors à la palpation donner le change avec l'ampoule de Vater et passer inaperçue.

Nos observations ne présentent que des cas d'adénomes langerhansiens **uniques**; ce sont d'ailleurs les plus fréquents. Les nécessités de l'exploration chirurgicale nous obligent cependant à connaître l'existence non exceptionnelle de tumeurs **multiples**. Nous n'en apporterons pour preuve que les constatations de CRAIN et THORN relevant la nécessité d'interventions successives chez un même malade : sur 258 cas, après ablation d'un premier adénome, 19 malades durent être réopérés une fois et 3 deux fois pour procéder à l'énucléation de tumeurs multiples. Ainsi, même lorsqu'un adénome aura été repéré, il faudra pratiquer une exploration complète de la glande à la recherche d'une ou de plusieurs autres tumeurs. Le plus souvent, il s'agit d'association de deux adénomes; pour GOOD, les deux tumeurs seraient alors très proches l'une de l'autre dans 75 % des cas. La coexistence de trois adénomes est moins fréquente. Des cas associant cinq tumeurs ont été rapportés par V.K. FRANTZ et par KALBFLEISCH. Le nombre maximum d'adénomes trouvés chez le même malade semble être de neuf. Ce chiffre est rencontré dans les cas

différents de MAXEINER, de WINDFELD, de KJAERGAARD et de LOPEZ-KRUGER. Au delà de ce nombre, il semble qu'on puisse à bon droit, si des tumeurs multiples sont disséminées dans la glande, parler d' « adénomatose langerhansienne ».

II. — Aspects microscopiques.

L'étude microscopique des adénomes langerhansiens est actuellement dominée par deux problèmes :

— La signification histophysiologique de certains éléments cellulaires, en particulier des granulations spécifiques, et l'interprétation de leurs rapports avec l'hyperinsulino-sécrétion. Cette question sera envisagée lors de l'étude morphologique des cellules adénomateuses.

— L'essai de détermination de critères histologiques permettant d'affirmer bénignité ou malignité de la tumeur. Des « critères de bénignité » ont été avancés par certains auteurs : après WARREN, V.K. FRANTZ a énuméré : présence d'une capsule, absence d'envahissement des vaisseaux et de mitoses anormales. C'était là une position assez absolue qu'on ne retrouve d'ailleurs pas dans les publications plus récentes de FRANTZ. En fait l'étude des adénomes suspects de malignité nous enseignera que l'anatomie-pathologique est incapable à elle seule d'affirmer la malignité d'une tumeur langerhansienne. Pourtant, dans les cas qui nous retiennent pour l'instant, l'absence de malignité apparaît dans nombre des caractères microscopiques que nous allons décrire, détaillant successivement la structure générale, puis la morphologie cellulaire des adénomes insulino-sécrétants bénins.

I° La structure générale.

Nous décrivons sous ce titre les formations capsulaires microscopiques, les divers modes d'agencement des cellules à l'intérieur de cette capsule, le stroma et enfin les éléments vasculaires, lymphatiques et nerveux de l'adénome. Cette structure donne à la tumeur sa physionomie propre et permet de la différencier du tissu langerhansien normal.

La capsule.

Les adénomes bénins sont encapsulés. Ce caractère était autrefois un critère de bénignité.

— La capsule peut être très résistante, comme l'ont parmi d'autres relaté MAC CLENAHAN puis REITER. Dans ces cas, elle est souvent plus épaisse au niveau de la face antérieure de la tumeur : PICCALUGA et DE MAURIZI attribuent ce fait à un simple phénomène mécanique : réaction conjonctive au contact des organes sus-jacents au pancréas, mobiles dans la cavité péritonéale.

— Dans d'autres cas, la capsule est uniformément mince.

— Enfin elle peut faire défaut en un ou plusieurs points. Cette éventualité, que nous évoquerons à propos des adénomes suspects de malignité, ne gêne habituellement en rien le clivage entre tissu pancréatique sain et adénome dont l'énucléation reste toujours facile.

L'étude histologique des éléments capsulaires montre qu'il s'agit de formations conjonctives formant une lame fibreuse d'importance variable, où les colorations appropriées ont pu parfois mettre en évidence :

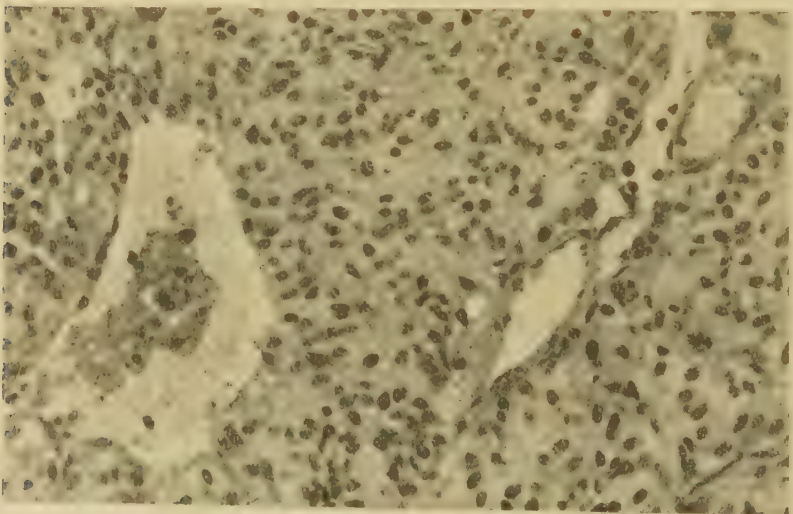


Fig. 1. — Adénome langerhansien de structure lobulée typique avec cellules polyédriques et cylindriques. (observation n° 8).

— très fréquemment des fibrilles élastiques, présentes par exemple dans les cas rapportés il y a longtemps par ROLLET, LÉCOMTE, PRIESEL et H. SCHNEIDER,

— parfois des formations calcaires signalées entre autres par CECIL, NATALI et MARTIN.

Les différents types architecturaux.

L'agencement des cellules adénomateuses est très variable, mais contribue habituellement à réaliser les trois types suivants.

— **Disposition compacte.** Dans ce cas, les éléments cellulaires plus ou moins nombreux s'ordonnent en cordons courts. Ce type, décrit par ISAJI sous la dénomination littérale « d'adénome simple solide », possède une structure proche de celle du tissu langerhansien normal. On peut cependant y observer des zones alvéolaires.

— **Disposition trabéculaire.** La tumeur est alors constituée de travées très allongées, mesurant 100 microns et plus, mais extrêmement fines car ne comportant qu'un ou deux éléments cellulaires dans le sens transversal. Ces travées peuvent être anastomosées entre elles suivant des modalités variables. Cette disposition cordonnale, dénommée « trabéculaire » par ISAJI, représente-

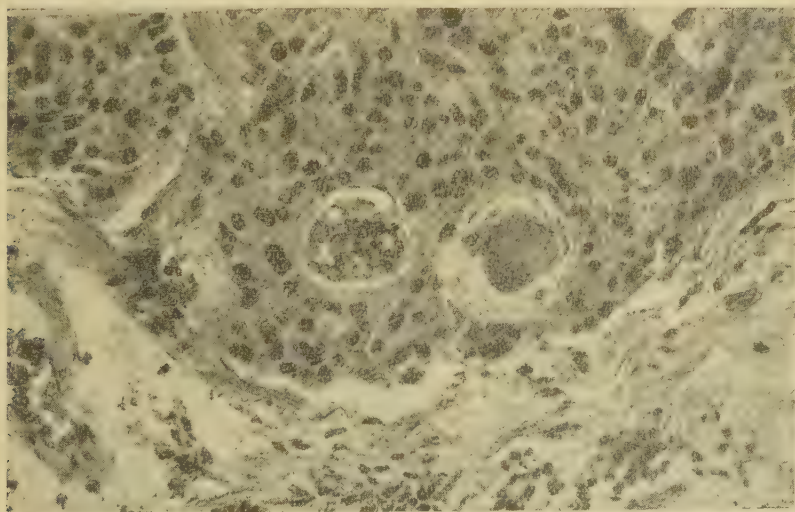


Fig. 2. — Adénome langerhansien, avec cordons de cellules volumineuses, creusés de petites lacunes de désintégration (observation n° 3).

rait pour cet auteur une forme immature des néoformations langerhenniennes bénignes, montrant une certaine similitude avec les éléments insulaires de l'embryon humain. Pour LAIDLAW au contraire, cette structure « rubannée » serait très proche de l'hyperthrophie compensatrice observée chez certains diabétiques par WEICHSELBAUM, par CECIL et par MAC CALLUM.

— **Disposition " en rosette ".** Les deux premiers types décrits sont d'observation très fréquente. Plus rare est la disposition des cellules en cordons assez courts, mais surtout orientés de façon radiaire autour d'un élément central. La signification de cette zone centrale reste controversée. Pour EVANS, c'est un espace vide sans signification particulière; pour LAIDLAW, un vaisseau sanguin centrant l'orientation des travées rayonnantes; pour O'LEARY et WOMACK, pour TERBRUGGEN un canalicule pancréatique exocrine, perméable ou obitéré (GOOD). Nous verrons à propos de l'histogenèse de ces tumeurs, le rôle particulier que certains accordent à cette formation dans la production de la tumeur langerhansienne.

Ces trois modes d'agencement différents, peuvent coexister au sein d'une seule tumeur.

Le stroma.

Quel que soit le type architectural de l'adénome, on trouve toujours à l'intérieur de ce dernier un stroma. Il est mis en évidence par la coloration au trichrome de MASSON, sous forme de fibrilles agencées en réseau; cette trame rayonne fréquemment autour des capillaires, mais peut présenter une densité plus forte à la périphérie de la tumeur, semblant alors être une émanation de la capsule à laquelle est reliée (GOOD). Dans d'autres cas, ces formations conjonctives prédominent inversement dans la portion centrale de l'adénome (BAYER).

Les vaisseaux, les lymphatiques et les nerfs.

LES VAISSEAUX sont abondants, sous forme de capillaires artériels et veineux. Ils forment un réseau fin mais riche, ramifié entre les cordons et les groupes cellulaires. Ce réseau est en rapport extrêmement étroit avec les cellules adénomateuses, car l'endothélium vasculaire y manque souvent. Ainsi, comme l'ont souligné ISAJI, EVANS et surtout MARTIN, PLAUCHU et

FEROLDI, les capillaires sont alors de type sinusoïde, laissant la membrane cellulaire au contact direct du courant sanguin. Il s'agit d'ailleurs là d'une disposition habituelle au tissu langerhansien normal. A la périphérie de la tumeur, ces vaisseaux se groupent pour constituer un ou plusieurs pédicules dont l'hémostase est généralement facile.

La richesse de la vascularisation détermine fréquemment, nous le verrons plus loin, des hémorragies intra-tumorales.

LES LYMPHATIQUES ont été retrouvés dans des insulomes, en particulier par O'LEARY et WOMACK, sous forme d'espaces lacunaires.

LES NERFS se présentent dans les tumeurs sous forme de fibres myéliniques et amyéliniques. Selon la description de MARTIN, PLAUCHU et FÉROLDI, l'innervation paraît particulièrement riche dans les zones périphériques de l'adénome.

2° La morphologie cellulaire.

Au contraire de la structure générale, la morphologie cellulaire des adénomes bénins est très proche de celle du tissu langerhansien non pathologique.

Les **dimensions** des cellules adénomateuses sont souvent analogues à celles des cellules normales.

Cependant on a souvent observé des cellules de très grande taille. On peut également constater la présence dans une même tumeur d'éléments cellulaires de tailles très diverses, ainsi que l'a noté TERBRUGGEN:

La forme des cellules adénomateuses est très variable. Elle est fréquemment en rapport avec le type structural de la tumeur: cellules arrondies, ovalaires ou polyédriques dans le type « compact », cellules cubiques, prismatiques ou cylindriques dans les types « trabéculaires ».

Nous décrivons un peu plus loin diverses anomalies cellulaires qui peuvent s'observer au sein d'adénomes insulino-sécrétants bénins.

La situation du **noyau** dans la cellule peut être centrale, mais le plus souvent elle est polaire et alors proche de l'extrémité cellulaire en contact avec le courant sanguin, comme l'ont noté DUFF et MURRAY.

SA TAILLE est très variable. On a observé des noyaux de volume normal (4 à 6 microns), des noyaux légèrement hypertrophiés et parfois des noyaux géants, tels ceux signalés par FERNER, mesurant jusqu'à 20 microns de diamètre et qui pour SENDRAIL seraient les témoins d'une intense activité sécrétoire cellulaire.

LA FORME du noyau est cylindrique ou allongée, en rapport avec la forme de la cellule qu'il occupe.

LA CHROMATINE est selon MARTIN uniformément répartie dans le noyau, selon PICCALUGA peu abondante et disposée soit en réseau, donnant au noyau un aspect clair et vésiculaire, soit rassemblée en un bloc dense et homogène à l'origine d'images de pycnose. Nous envisagerons ultérieurement la possibilité d'images de MITOSES.

Le **cytoplasme** est faiblement acidophile dans les cellules en pleine activité, et alors coloré en rose pâle par l'hématoxyline-éosine. Ses limites sont bien distinctes. Son aspect est homogène ou finement granuleux lorsqu'on l'observe après coloration ordinaire. Des colorations spéciales peuvent y mettre en évidence des granulations spécifiques.

L'observation **des granulations spécifiques** nécessite des préparations effectuées sur des tissus fraîchement prélevés, et utilise des colorants neutres. On en distingue deux espèces, caractéristiques de deux types cellulaires à fonctions sécrétoires différentes.

LES GRANULATIONS BÊTA sont présentes dans les cellules B, productrices de l'insuline. Elles apparaissent en gris bleuté après coloration par l'AZAN-HEIDENHAIN, en bleu foncé après coloration par l'aldéhyde-fuschine. Elles sont solubles dans l'alcool et disparaissent rapidement, en moyenne trois heures après le prélèvement opératoire ou nécropsique. Dans les cellules tumorales, elles sont d'après FERNER moins abondantes que dans les cellules langerhansiennes normales; cet auteur voit dans ce fait une preuve de l'intense activité sécrétoire de l'adénome. Ces granulations revêtent dans la plupart des cas l'aspect des granulations bêta normales, mais il arrive qu'elles ne soient qu'en partie colorables; O'LEARY et WOMACK ont voulu voir dans ce fait la preuve de sécrétion d'une insuline anormale par la tumeur. Il n'y aurait non pas hyperinsulinisme mais dysinsulinisme, seul responsable des manifestations cliniques des tumeurs langerhansiennes.

LES GRANULATIONS ALPHA sont caractéristiques des cellules A qui sécrètent le glucagon, antagoniste de l'insuline. Elles existent dans les adénomes hypoglycémisants en quantité variable. Ces granulations alpha ont une grande affinité pour les colorants acides et les préparations à l'argent.

Signification histo-physiologique des granulations.

La signification des granulations spécifiques contenues dans les cellules tumorales serait claire si tous les adénomes hypoglycémisants présentaient au moins une large prédominance en cellules B. Malheureusement certaines constatations sont venues semer le doute dans les esprits : existence de tumeurs à cellules sans granulations mais cliniquement insulino-sécrétantes ou inversement de tumeurs contenant uniquement des cellules B mais n'engendrant pas d'hypoglycémie, tels les cas de DUFFY et MURRAY ou de LOPEZ-KRUGER et DOCKERTY, enfin descriptions d'adénomes à cellules A se manifestant par une hypoglycémie (FRASER).

Diverses hypothèses ont été avancées pour rendre compte de ces phénomènes paradoxaux; nous avons déjà cité la suggestion d'un dysinsulinisme appuyé par la constatation de granulations bêta atypiques, mais on a aussi voulu rechercher la cause de l'hyperinsulinisme non dans la tumeur elle-même mais dans une réaction sécrétoire du tissu langerhansien sain avoisinant.

Ces diverses explications n'entraînent aucune conséquence thérapeutique particulière. Elles n'interviennent que dans les cas où existe une discordance entre anatomie-pathologique et clinique. Cette éventualité demeure à vrai dire fort rare, les adénomes insulino-sécrétants montrant dans l'immense majorité des cas où elle a été recherchée une prédominance en cellules B atteignant 80 ou même 100 % (TERBRUGGEN, MARTIN, PLAUCHU et FÉROLDI). Enfin, pour justifier les constatations paradoxales que nous avons signalées, PICCALUGA et DE MAURIZI ont repris récemment les idées de TERBRUGGEN : l'identification des granulations spécifiques, toujours délicate, est sujette à caution dans tous les cas où il n'a pas été pratiqué d'examen extemporané d'une part, l'existence d'une faute dans la localisation d'un seul prélèvement, portant par exemple sur la base d'une tumeur pédiculée est toujours possible d'autre part.

Anomalies cellulaires rencontrées au sein des adénomes bénins.

Diverses anomalies cellulaires peuvent s'observer dans la structure cellulaire des adénomes bénins. Aucune d'entre elles n'est très significative.

LA COEXISTENCE DE GRANULATIONS ALPHA ET BÊTA dans une même cellule a été diversement interprétée : pour TERBRUGGEN, il s'agit d'une anomalie purement tumorale; pour BENSLEY au contraire, ce phénomène est le témoin d'une forme cellulaire simplement embryonnaire d'une cellule langerhansienne souche non encore différenciée vers le forme A ou la forme B.

LA PRÉSENCE D'ACINIS EXOCRINES au sein d'un adénome langerhansien a été observée par KOCH par PRIESEL, par NATALI et par TERBRUGGEN. Certains de ces auteurs accordent à cette constatation une signification histogénique sur laquelle nous reviendrons.

DES FORMES CELLULAIRES INHABITUÉLLES, fusiformes ou étoilées, ont été décrites; leur interprétation n'est pas univoque : pour BARGMANN, ces cellules agranulaires sont analogues aux cellules D présentes dans le tissu langerhansien normal de certaines espèces animales, pour HULTQUIST, il s'agirait d'éléments mésenchymateux, pour FERNER de cellules B en voie d'épuisement sécrétoire et de nécrobiose.

Les anomalies pouvant évoquer la malignité seront envisagées dans le chapitre consacré aux adénomes suspects de malignité.

3° Les phénomènes dégénératifs.

Les adénomes langerhansiens bénins peuvent être le siège d'altérations de type dégénératif; celles-ci sont souvent en rapport avec l'âge de la tumeur; elles seraient pour GEPTS très caractéristiques des adénomes insulino-sécrétants. Elles sont susceptibles lorsqu'elles sont importantes d'en modifier considérablement les caractères macroscopiques; leur début et leur fréquence à l'échelle cellulaire nous autorisent à les étudier avec la morphologie microscopique. Ils peuvent revêtir quatre aspects : sclérofibrose, calcification, dégénérescence hyaline ou hydropique et enfin hémorragies et nécrobiose.

La SCLÉRO-FIBROSE, est très fréquente. Son point de départ est le stroma conjonctif. Nous avons signalé que ses fibrilles sont toujours plus abondantes au sein de l'adénome que dans le tissu pancréatique normal : elles peuvent accroître leur nombre au point d'envahir la presque totalité de la tumeur.

Macroscopiquement, la traduction de ce phénomène réside en une consistance particulièrement ferme de l'adénome, alors facile à repérer.

La CALCIFICATION est en quelque sorte le terme de l'évolution fibreuse, car elle est le fait de dépôts calcaires se localisant sur des fibrilles conjonctives sclérosées. Relativement fréquente, elle a été rencontrée pour la première fois dans le cas de HERMANN et GIUS.

Elle est assez rarement perceptible macroscopiquement.

Elle ne constitue pas une forme anatomique de guérison, car nombre de tumeurs parfois presque entièrement calcifiées suscitent cliniquement des manifestations d'hypoglycémie sévère.

La HYALINISATION d'un adénome lankerhansien est plus rare. Pour certains, son point de départ siègerait dans les cellules B de l'adénome; le noyau serait alors de type pycnotique et le cytoplasme, selon DUFF et MURRAY, deviendrait progressivement basophile dans un petit groupe de cellules. PICCALUGA et DE MAURIZI considèrent pour leur part comme première manifestation de la transformation hyaline les formations cytoplasmiques sphériques décrites par BARGMANN et FERNER, et interprétées alors comme un simple signe d'hypersécrétion cellulaire. Pour WARREN, O'LEARY et WOMACK, FERNER, la hyalinisation débute au contraire dans les fibrilles conjonctives du stroma, de même que la fibrose, et n'envahit que secondairement le reste de l'adénome. Il n'est pas possible de vérifier actuellement l'une ou l'autre de ces hypothèses.

La dégénérescence hydropique des cellules insulino-sécrétantes a été longtemps discutée; il semble, d'après PICCALUGA, qu'EVANS en ait apporté des preuves irréfutables.

Ces divers phénomènes peuvent aboutir à la formation de tumeurs macroscopiquement gélatineuses, comme dans un cas de JIRASEK. Cette forme de dégénérescence ne modère pas, elle non plus, l'hyperinsulino-sécrétion.

La TUMEUR KYSTIQUE présentée dans notre observation n° 4 soulève des problèmes particuliers. Elle peut être l'aboutissement d'un phénomène dégénératif intra-tumoral. Elle présente toutes les caractéristiques d'un véritable adénome langerhansien kystique induisant cliniquement une hypoglycémie. Son diamètre était de 4 cm.; sa paroi contenait de très nombreuses cellules B; son contenu était liquide et hémorragique. BERGER semble avoir procédé en 1952 à l'ablation d'une telle tumeur, mais il l'avait consi-

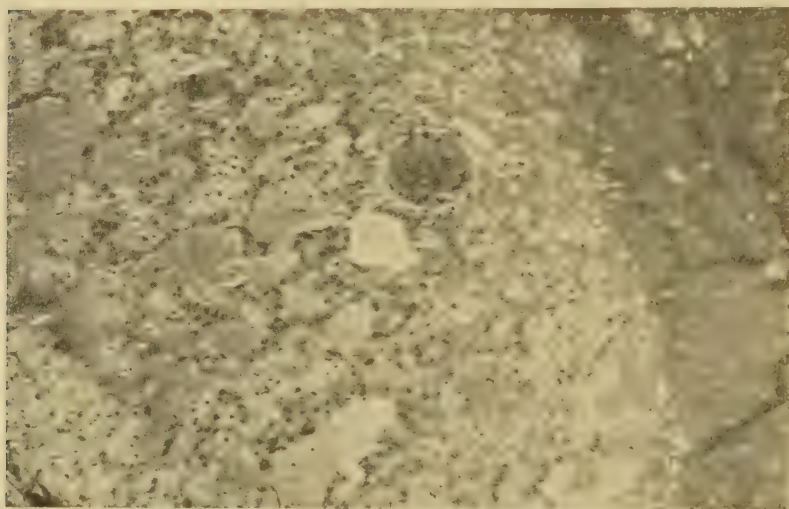


Fig. 3. — Adénome langerhansien kystique à contenu hémorragique. La paroi est formée de cordons cellulaires grêles limitant de volumineux capillaires sinusoides (observation n° 4).

déréo comme un kyste pancréatique rétentionnel; le développement de celui-ci n'aurait que secondairement produit dans sa paroi la prolifération des éléments endocrines, et particulièrement des cellules B; cette interprétation hypothétique s'appuyait sur l'effet Mansfeld, correspondant aux conclusions que nous savons maintenant erronées des expériences de LAGUESSE. Notre observation vient meubler la place laissée vide des adénomes langerhansiens hyperinsuliniques dans la classification des kystes vrais du pancréas.

Sous la dépendance de la très riche vascularisation tumorale, l'existence de ZONES HÉMORRAGIQUES plus ou moins éten-

dues au sein des adénomes langerhansiens a été reconnue par H. SCHNEIDER, puis par O'LEARY et WOMACK, et se retrouve dans de très nombreuses observations.

BAYER a pour sa part décrit l'existence de larges plages de nécrose dans une tumeur bénigne.

4° La structure du pancréas en dehors de la tumeur.

Il existe une « formule insulaire » du pancréas normal, basée sur le rapport entre nombre des cellules A et nombre des cellules B, ces dernières représentant environ 80 % du contingent cellulaire pancréatique endocrine. Certains auteurs, tels SENDRAIL, HULTQUIST, FEYRTER et FERNER, se sont attachés à déterminer les modifications de ce rapport au cours du diabète et des hypoglycémies organiques. VON BERNHARDT et L. LEGER ont même voulu tirer des applications opératoires de certaines données obtenues par biopsie opératoire du tissu pancréatique.

La logique voudrait qu'après HULTQUIST, TERBRUGGEN et BECKER, on aie toujours retrouvé dans les portions saines du pancréas des malades atteints de tumeur hyperinsulino-sécrétantes un appauvrissement en cellules B et une surabondance de cellules A; le pourcentage de celles-ci atteint en effet dans certains cas 50 %. On y voit une réaction à l'hypoglycémie. Malheureusement d'autres résultats, tels ceux de SENDRAIL ne viennent pas confirmer cette hypothèse séduisante, et il semble qu'actuellement il soit difficile de tirer des directives thérapeutiques de la seule étude de la formule insulaire du pancréas.

B) Les adénomes suspects de malignité.

Il est maintenant classique, en France et à l'étranger, de considérer dans un cadre à part les tumeurs dont la malignité est uniquement prouvée par l'histologie.

Les adénomes suspects de malignité ne présentent pas de caractères **macroscopiques** permettant de les différencier des adénomes bénins. Certains points sont à souligner, qui les séparent des carcinomes langerhansiens : ils ne s'accompagnent ni d'envahissement lymphatique, ni de métastases et leur extirpation n'est en aucun cas suivie de récurrence vraie.

La description macroscopique fournie des adénomes bénins reste donc à tous égards valable pour les tumeurs suspectes de malignité.

D'une façon générale, beaucoup des caractères **microscopiques** des adénomes bénins se retrouvent également ici, tels les différents aspects architecturaux ou certains des aspects cellulaires. Nous nous contenterons donc de passer en revue les points particuliers qui individualisent les tumeurs douteuses.

1° Les anomalies de structure.

Nous avons vu que des déhiscences, surtout postérieures de la capsule s'observent en cas d'adénome bénin. Plus suspecte est l'absence totale d'encapsulation, ou une absence partielle mais qui s'accompagne d'envahissement du tissu pancréatique normal avoisinant par le tissu tumoral.

La présence d'éléments cellulaires tumoraux à l'intérieur de vaisseaux sanguins dont la lumière peut être obstruée est habituellement un signe de malignité. Il se rencontre parfois ici, favorisé peut-être par la structure sinusoïde des capillaires.

2° Les anomalies cellulaires.

Plus que des variations portant sur la forme ou la dimension des cellules on doit tenir compte de la possibilité d'anomalies nucléaires. Très significatifs en carcinologie sont les éléments cellulaires multinucléés; ils sont parfois présents au sein des adénomes langerhansiens, et on a essayé de les justifier par diverses hypothèses, telle celle qui invoque une hypersécrétion.

Le nombre des mitoses est habituellement modéré dans les tumeurs bénignes. Un insulome peut parfois présenter de très nombreuses images de mitoses, qui font douter de sa bénignité. Plus suspecte encore est l'observation de mitoses franchement anormales.

Que peut-on conclure de ces diverses constatations? L'observation maintenant depuis longtemps poursuivie de malades à qui de semblables tumeurs ont été enlevées, et qui n'ont jamais souffert de récurrences, met en doute la valeur des critères de bénignité que nous avons cité plus haut. La fréquence très faible des carcinomes langerhansiens ne permet pas de supposer que les examens

histologiques ont tous porté sur des tumeurs bénignes en voie de dégnérescence. En définitive il semble que l'individualisation des adénomes suspects de malignité, contestée par P. MAILLET dans sa thèse, ne se justifie que dans une étude histologique, puisque ni la clinique, ni l'évolution ne permettent d'isoler nettement cette forme.

C) Les carcinomes langerhansiens.

Ce sont des tumeurs malignes dont la fréquence reste extrêmement faible : elles représentent moins de 10 % des néoformations insulaires.

Macroscopiquement, le carcinome peut apparaître sous une forme caractéristique : il s'agit alors d'une tumeur volumineuse, occupant une ou plusieurs portions de la glande. Cette éventualité se rencontre lorsque l'hyperinsulinisme reste modéré et qu'une assez longue durée d'évolution a permis à la tumeur de se développer considérablement.

Mais il existe aussi des cas où le néoplasme n'est pas plus volumineux qu'un adénome bénin. L'identification est alors sous la dépendance des métastases ou de l'envahissement lymphatique.

Microscopiquement, certains carcinomes peu évolués sont en effet peu différents des adénomes suspects de malignité. Cependant la très grande majorité des tumeurs effectivement malignes montrent des anomalies considérables. A l'intérieur de la tumeur, mal encapsulée, on observe des irrégularités de forme, de taille ou de coloration des cellules; les images de mitoses sont en nombre considérable, en moyenne plus de cinq par champ à fort grossissement; un grand nombre de ces mitoses sont anormales, de gros nucléoles sont présents dans toutes les cellules. Le tissu néoplasique envahit la lumière des vaisseaux sanguins quel que soit leur calibre, et pénètre dans les canaux lymphatiques. Les zones de nécrose et les épanchements hémorragiques sont particulièrement étendus. Cette description en impose pour une malignité qui est confirmée par l'existence d'un essaimage à distance.

L'envahissement lymphatique revêt divers aspects. Au début on peut n'observer qu'une invasion limitée, atteignant des éléments proches de la tumeur : tel est le cas rapporté par HANSON qui procéda à l'ablation d'un carcinome rétro-pancréatique et de deux nodules en contact avec la tumeur; l'examen histologique montra dans ces formations des éléments lymphoïdes caractéristiques et des éléments d'origine insulaire. Dans les formes plus évoluées, l'envahissement va s'étendre aux ganglions rétro-pancréatique et aux éléments lymphatiques du hile du foie.

Les métastases sont présente dans 21 des 22 cas de carcinomes colligés par HOWARD. Dans tous les cas, il existait des métastases hépatiques et dans un certain nombre d'autres des métastases spléniques, pulmonaires, médiastinales ou même rénales. Ces foyers métastatiques sont très vascularisés; les thromboses veineuses y sont fréquentes; on y observe toujours des éléments langerhansiens assez facilement identifiables permettant de reconnaître la lésion primitive comme dans notre observation n° 9. La production d'insuline par ces foyers à distance aggrave le tableau clinique et leur existence rend la plupart du temps irréalisable un geste chirurgical efficace.

CHAPITRE IV

HISTOGENÈSE

Les causes précises du développement des tumeurs langerhansiennes sont inconnues. Les facteurs étiologiques favorisant, tel le diabète, restent d'observation trop rare pour qu'il soit permis d'en tirer des conclusions valables. Mais les histologistes, au cours d'études faisant une large place à l'embryologie du tissu insulaire, ont avancé diverses théories pour préciser le siège originel des insulomes.

I. — La théorie malformatrice.

LAGUESSE et d'autres auteurs après lui ont démontré que le tissu langerhansien se développait embryologiquement à partir des formations exocrines du pancréas. FERNER a précisé qu'il existait un stade précoce aboutissant à la création d'éléments endocrines indifférenciés, et un stade tardif d'orientation des cellules vers la forme A ou la forme B. Reprenant les hypothèses de PROSOROWSKI et de KOCH, NATALI admet qu'à une certaine étape du développement, des formations embryonnaires encore indifférenciées vont se trouver isolées au sein du tissu glandulaire. A un moment quelconque de la vie, ces éléments se multiplient de façon anarchique : lorsque leur différenciation se fait vers la forme insulaire, cette multiplication détermine une tumeur langerhansienne.

A l'encontre de cette théorie, PICCALUGA et DE MAURIZI soulignent que l'inclusion de cellules de type embryonnaire dans le pancréas exocrine de l'adulte, entre l'épithélium des canalicu-

les et l'épithélium des acinis, est considérée comme normale; la question du développement incontrôlé de ces éléments vers la forme B reste toujours obscure.

II. — La théorie néoplasique.

Le point de départ du phénomène prolifératif est tout aussi incertain. On insiste actuellement sur le rôle de l'épithélium des canaux exocrines dans le développement des tumeurs langerhansiennes. O'LEARY et WOMACK, puis TERBRUGGEN ont vu dans les formations centrales des adénomes des structures qu'ils identifient comme des éléments d'épithélium canalaire. GOOD a apporté en faveur de cette hypothèse des descriptions précises d'insulomes en voie de formation à partir de cet épithélium. Il avance même qu'à un stade plus avancé de développement, la tumeur est constituée par les cellules résultant de la prolifération et de la différenciation de l'épithélium des canaux, tandis que sa capsule représente un vestige des formations conjonctives présentes dans la paroi des conduits. Dans le cas de prolifération d'un canal intra-acineux, dépourvu d'éléments conjonctifs on observerait une tumeur dépourvue de capsule.

PICCAIUGA et DE MAURIZI objectent que dans cette théorie, le motif de la différenciation endocrine des éléments cellulaires tumoraux reste encore à trouver. D'après ces auteurs, le stimulus néoplasique s'exercerait sur des formations cellulaires déjà orientées vers la forme endocrine; la cause et la nature de ce stimulus sont bien entendu inconnues.

L'existence d'hyperplasies diffuses intéressant le tissu langerhansien dans son ensemble avait conduit BERTRAND à admettre la notion d'une théorie purement hyperplasique, qui rend mal compte du développement localisé que représente la tumeur insulaire isolée. La seule notion positive se dégageant de ces diverses hypothèses semble rester le rôle privilégié que les éléments canaux du pancréas exocrine peuvent jouer à l'origine d'une tumeur langerhansienne.

CHAPITRE V

ASPECTS PHYSIO-PATHOLOGIQUES DE L'HYPERINSULINISME

Les manifestations cliniques de l'hyperinsulinisme sont polymorphes, avec une notable prédominance des troubles neurologiques. Leur gravité varie dans de très larges limites, avec l'importance de l'hypoglycémie mais aussi avec la valeur fonctionnelle des mécanismes correcteurs antagonistes. L'épuisement progressif de ces derniers est en partie responsable de l'aggravation inéluctable de la maladie tant que persiste la source de l'hyperinsulinisme. Ces diverses données nous semblent justifier un bref aperçu physio-pathologique.

Une courte introduction rappellera les bases de la régulation du métabolisme glucidique. Elle sera suivie d'une étude plus détaillée des mécanismes pathogéniques intervenant directement dans la production des troubles observés en clinique.

A) Régulation du métabolisme glucidique.

Nous n'exposerons pas les étapes familières du métabolisme des hydrates de carbone, mais seulement les facteurs de leur régulation qui est aussi celle de la glycémie. A des facteurs hormonaux très largement prédominants s'ajoutent quelques mécanismes accessoires.

I. — Les facteurs hormonaux.

La régulation endocrinienne du métabolisme hydrocarboné utilise des principes antagonistes que nous envisagerons successivement.

1° Le facteur hypoglycémiant.

L'insuline, qui constitue à elle seule l'élément hypoglycémiant du mécanisme régulateur, joue un rôle prédominant dans le métabolisme des glucides; son absence détermine le diabète, et son excès les graves troubles qu'entraîne la chute du taux glucosé sanguin.

Sa CONSTITUTION CHIMIQUE est connue depuis les travaux de SANGER : c'est un polypeptide soufré.

Ses PROPRIÉTÉS PHYSIOLOGIQUES sont avant tout représentées par son action hypoglycémiant. Accessoirement, l'introduction d'insuline dans l'organisme détermine : une chute du phosphore et du potassium sériques, accompagnée de modifications du quotient respiratoire qui se rapproche de 1.

L'hypoglycémie insulinique est principalement causée par l'action de l'hormone sur l'ÉTAPE HÉPATIQUE du métabolisme glucidique. Elle est la résultante de deux facteurs inverses très disproportionnés : accroissement de l'assimilation glucosée, surtout par augmentation de la glycoénoformation, auquel ne vient s'opposer qu'un débit glucosé hépatique minime (DUN et Coll., CONARD et Coll.). Ce phénomène est encore aggravé lors d'un hyperinsulinisme, puisque au niveau du MUSCLE, l'insuline favorise également la glycoénoformation à partir du glucose sanguin (GEMMIL). Il n'en va pas de même dans le tissu nerveux, où l'hormone ne renforce pas la quantité de glycoéne en réserve dans les cellules. Dans les ESPACES LACUNAIRES enfin, l'insuline met en réserve le glucose et favorise de plus sa transformation en lipides. L'accumulation de ceux-ci dans le tissu cellulo-adipeux rend compte de l'obésité observée très fréquemment chez les malades souffrant d'hyperinsulinisme.

En résumé, à l'augmentation de la mise en réserve du glucose sanguin sous forme de glycoéne dans le foie et le muscle, de lipides dans les espaces lacunaires ne vient s'opposer qu'une bien moindre libération hépatique de glucose dans le sang : la balance penche rapidement vers l'hypoglycémie dont les conséquences se feront très vite sentir au niveau des tissus nerveux dont les réserves glycoéniqes ne sont pas modifiées.

Le MÉCANISME INTIME d'action de l'insuline reste mal connu; fixée sur la cellule, elle permettrait la phosphorylation du glucose en levant une inhibition permanente exercée par l'héxokinase (CORI), ou bien augmenterait la perméabilité de la membrane cellulaire au glucose sanguin (LEVINE, PARK); on a enfin invoqué une action sur la régénération de l'A.T.P., ou sur les réactions du cycle de KREBS (STADIE).

La RÉGULATION de l'insulino-sécrétion emprunte normalement deux voies: l'une, réflexe, où l'action directe du taux de glycémie sur les centres nerveux est transmise au pancréas par les pneumogastriques, l'autre directe, la concentration en glucose du sang irrigant le pancréas lui-même réglant la production d'hormone; ces mécanismes sont réversibles.

Il reste que la production tumorale d'insuline ne connaît pas de régulation et que cette hypersécrétion va en augmentant, soit régulièrement, soit par vagues successives sans révéler apparemment d'autre cause que le développement de la tumeur.

2° Les facteurs hyperglycémiants.

Les principes antagonistes de l'insuline sont nombreux. Ils sont les seuls à pouvoir lutter contre les effets de l'hyperinsulinisme, mais leur action globale est physiologiquement beaucoup plus faible que celle de l'insuline. Ainsi, leur hypersécrétion ne produit jamais de diabète et leur pouvoir est rapidement dépassé par une production incontrôlée d'insuline. Ils peuvent cependant faire parfois céder spontanément les troubles dus à un hyperinsulinisme modéré.

L'adrénaline.

L'adrélinino-sécrétion est un mécanisme correcteur d'urgence de l'hypoglycémie; l'hormone médullo-surrénale favorise la mise en circulation rapide des réserves glycogéniques sous forme de glucose immédiatement utilisable; au niveau du foie son action est directe, au niveau des muscles elle est indirecte, libérant des formes intermédiaires qui sont secondairement transformées en glucose par le foie. Ces mécanismes sont puissamment sollicités lors des brusques accès hypoglycémiques qui émaillent l'évolution des hyperinsulinismes spontanés. Mais nous remarquerons dès

maintenant qu'une hyperadrénalino-sécrétion brutale ne va pas sans produire des troubles parfois marqués et nous en retrouvons des témoins importants parmi les éléments du tableau clinique.

La RÉGULATION de l'adrénalino-sécrétion est sous la dépendance de l'hypothalamus, directement sensible au taux de la glycémie; les incitations sont transmises par les splanchniques.

Le glucagon.

Le facteur pancréatique hyperglycémiant complète l'action de l'adrénaline. La réalité de son rôle physiologique est d'acquisition récente (UNGER et Coll.). Il semble qu'on ne puisse lui reconnaître qu'une seule action hépatique, analogue à celle de l'adrénaline, son effet sur les réserves glycogéniques musculaires étant nul.

La RÉGULATION de la sécrétion de glucagon est mal connue. On a invoqué le rôle de l'hormone de croissance, celui d'une hormone spéciale ou la possibilité d'une régulation nerveuse empruntant la voie du sympathique, mais aucune de ces propositions n'est encore confirmée.

L'A.C.T.H. et les glucocorticoïdes surrénaux.

L'A.C.T.H. pourrait avoir une action directement inhibitrice de l'insuline (NATHAN et Coll.). En fait il agit surtout en déterminant la sécrétion des 11 oxy-cortico-stéroïdes. Ces derniers agissent sûrement par l'intermédiaire du foie, en favorisant la néoglycogénèse hépatique à partir des protides. Moins certaine est l'élévation de la glycémie qu'ils produiraient en inhibant le catabolisme périphérique.

La RÉGULATION de la production hypophysaire d'A.C.T.H. et par son intermédiaire la sécrétion des corticoïdes surrénaux est mal connue, du moins sous l'angle particulier de la glycorégulation. L'action d'un centre hypothalamique sensible au taux de la glycémie n'est pas confirmée.

Au contraire des précédents facteurs hyperglycémiant, l'A.C.T.H. et les glucocorticoïdes constituent un mécanisme correcteur lent mais très durable d'une hypoglycémie permanente; ses limites d'action restent malheureusement assez faibles.

II. — Les mécanismes accessoires.

De multiples organes pourraient être cités qui jouent directement ou indirectement un rôle dans le métabolisme glucidique et sont donc susceptibles d'entrer en lutte contre l'hypoglycémie; nous ne ferons que citer deux facteurs entrant dans ce cadre.

LE PANCRÉAS, dans la mesure où le tissu langerhansien sain voit diminuer le nombre relatif de ses cellules B en présence d'un hyperinsulinisme, réduit de lui-même la quantité d'insuline circulante. Nous avons vu que ce phénomène n'était cependant pas constant au cours des tumeurs insulino-sécrétantes, où la formule insulaire du tissu normal n'est pas toujours caractéristique.

LES TISSUS en général, s'adaptent à une hypoglycémie durable en diminuant leur capacité d'absorption glucosée (BOUDIN, CASTAIGNE et SABOURAUD). Il s'agirait d'une modification de la perméabilité cellulaire.

B) Physiopathogénie des accidents hypoglycémiques.

La traduction clinique de l'hyperinsulinisme organique est avant tout neuro-psychique; son évolution spontanée est mortelle en un délai imprévisible. Ces deux constatations que nous retrouvons tout au long de l'étude clinique sont expliquées par l'extrême sensibilité du système nerveux à l'hypoglycémie; celle-ci entraînera non seulement des troubles passagers dans le fonctionnement des structures nerveuses, mais aussi des lésions anatomiques à l'origine de déficits irréversibles. Nous envisageons maintenant ces deux éventualités.

I. — La sensibilité du tissu nerveux à l'hypoglycémie.

Les structures nerveuses sont sensibles à l'hypoglycémie tout autant qu'à l'anoxie; la chute du taux du glucose sanguin s'accompagne de perturbations associées aux conséquences diverses.

L'HYPOGLYCÉMIE elle-même, si elle est importante et surtout si elle est prolongée se traduit par un arrêt du fonctionnement

des neurones. En effet, le glucose est l'élément énergétique essentiel du tissu nerveux; l'hyperinsulinisme laisse les structures nerveuses livrées à elles-mêmes, irriguées par un sang pauvre en glucose; la réserve glycogénique propre du cerveau est faible : elle a été estimée à deux grammes chez l'adulte. Après avoir fait appel à des mécanismes correcteurs vaso-moteurs qui augmentent le flux sanguin cérébral, donc la quantité de glucose amenée aux cellules, le tissu nerveux est amené à utiliser cette réserve glycogénique qui, selon LESTRADET et DE MENIBUS s'épuise en 90 minutes au maximum; les appels répétés à cette source énergétique, tels qu'ils s'observent au cours de l'hyperinsulinisme organique réduisent encore ce délai. Lorsqu'il est écoulé, si du glucose n'est pas immédiatement amené par voie sanguine, les oxydations cellulaires commencent à se ralentir, et les manifestations de l'hypoglycémie deviennent alors proches de celles de l'anoxie (GIBBS et Coll.). Les troubles graves qui apparaissent sont encore accentués par de sévères perturbations ioniques.

LES MODIFICATIONS ASSOCIÉES à l'hypoglycémie comportent une hypokaliémie et une hypernatrémie (HIMWITCH et SULLIVAN). Pour BERNARD et Coll., l'importance de ces troubles ioniques serait primordiale car ils conditionneraient à eux seuls l'œdème cérébral qui fait la gravité des crises hypoglycémiques aiguës. Leur correction précoce aurait autant d'importance que le rétablissement de la glycémie dans le traitement des accidents comateux (LAFON). Une hypocalcémie est souvent présente et LESTRADET a montré qu'elle aggravait les manifestations cliniques de l'hypoglycémie. Accessoirement, l'hyperventilation pulmonaire caractéristique du coma entraîne une alcalose respiratoire qui peut par divers mécanismes augmenter la sensibilité du tissu nerveux à l'hypoglycémie.

II. — Les conséquences anatomiques de l'hypoglycémie.

Les modifications vaso-motrices réactionnelles et les perturbations ioniques sont rapidement génératrices d'œdème et même de phénomènes hémorragiques.

L'ŒDÈME INTERSTITIEL ne produit que des manifestations cliniques transitoires, mais l'arrêt des oxydations fait ensuite apparaître un ŒDÈME CELLULAIRE accompagné de vacuolisation, puis des zones de NÉCROSE CELLULAIRE (GOZZANO, WEIL et Coll.).

Ces lésions définitives prédominent dans certaines zones. Pour comprendre leur progression au cours des états hypoglycémiques de longue durée, il faut savoir que les centres sont d'autant plus sensibles à l'hypoglycémie qu'ils sont d'origine phylogénique plus récente. HIMWITCH a montré que les centres les plus récents sont ceux dont le fonctionnement demande le plus de glucose et il a ainsi pu codifier l'ordre d'apparition des troubles : le cortex est la zone la plus sensible, et particulièrement l'aire oculo-motrice (ainsi s'explique la fréquence de la diplopie comme manifestation précoce); viennent ensuite le sous-cortex et le diencéphale (convulsions), le mésencéphale (myoclonies), puis le myélencéphale (troubles du tonus et du fonctionnement cardio respiratoire).

Quoi qu'il en soit, l'existence de troubles vaso-moteurs permet d'expliquer que des lésions définitives s'observent à n'importe quel niveau de l'axe nerveux, depuis la cicatrice corticale épileptogène jusqu'à l'atteinte polynévritique.

L'exposé de ces quelques données physio-pathologiques permettra de relier entre elles les manifestations parfois polymorphes qui émaillent l'évolution clinique des tumeurs insulino-sécrétantes. Il attire l'attention sur la nécessité d'un traitement radical de l'hyperinsulinisme : au cours d'un accès hypoglycémique grave, l'apparition de lésions anatomiques irréversibles du tissu nerveux peut en quelques instants réduire à néant l'efficacité du traitement médical rééquilibrateur.

CHAPITRE VI

DONNÉES ÉTIOLOGIQUES

Outre les données étiologiques générales, nous envisagerons dans ce chapitre certains facteurs rencontrés quelquefois dans les antécédents des malades ou dans le contexte clinique des tumeurs et qui ont pu être considérés comme des causes favorisantes.

La fréquence générale des tumeurs langerhansiennes est très diversement appréciée. Des statistiques nécropsiques parfois considérables établies aux Etats-Unis émanent des chiffres contradictoires. Il semble que ces discordances trouvent leur origine dans le fait que certains anatomo-pathologistes aient recherché plus systématiquement que d'autres l'existence de tumeurs pancréatiques. Ainsi WINTERS rapporte une tumeur langerhansienne pour 14.000 autopsies, WHIPPLE et FRANTZ, CAMPBELL et GRAHAM une pour 8.000, PAPENHEIMER une pour 800, LOPEZ-KRUGER et DOCKERTY une pour 230, et enfin PEASE, explorant 500 pancréas par de multiples coupes, dit avoir rencontré une tumeur pour 67 glandes examinées. Quelle que soit la signification de ces chiffres, ils rendent compte la plupart du temps de tumeurs non hypoglycémiantes dénuées de toutes manifestations cliniques.

Si l'on s'attache à rechercher la fréquence des seules tumeurs hyperinsuliniques, la proportion est plus faible. Entre 1935 et 1945, LOPEZ-KRUGER a observé 38 cas d'hyperinsulinisme tumoral, représentant 0,08 % du total des malades hospitalisés en vingt ans à la Mayo Clinic. Rappelons qu'en 1950, HOWARD relevait 398 cas publiés dans la littérature mondiale. Selon diverses estimations, ce chiffre aurait largement doublé depuis dix ans.

La fréquence relative des tumeurs bénignes et des tumeurs malignes montre une très large prédominance des adénomes qui constituent dans les différentes statistiques environ 90 % des tumeurs langerhansiennes. Cette proportion ne se retrouve pas dans les cas que nous rapportons, trois carcinomes pour huit adénomes.

L'âge des malades est variable, mais l'affection frappe entre 40 et 60 ans dans la très grande majorité des cas. Il ne semble pas y avoir d'écart sensible entre l'âge des malades atteints de tumeurs bénignes ou malignes.

Chez le VIEILLARD, HOWARD rapporte trois cas d'adénomes survenus respectivement à 76, 77 et 82 ans, et un carcinome à 76 ans.

Chez l'ENFANT, l'affection est très rare. La très récente thèse de PRADON relève 27 cas mondiaux d'adénomes langerhansiens, parmi lesquels figure notre cas n° 8, mais non notre cas n° 7. Ces deux observations, jointes à un cas de BERNHEIM représentent les trois premiers cas français d'adénomes de l'enfant. Seul une observation de carcinome infantile hyperinsulinique a été publiée dans la littérature à notre connaissance.

Le sexe des malades est indifférent dans le cas d'adénome : 52 % des malades rapportés par HOWARD étaient des hommes; MARSHALL est le seul à présenter une statistique où prédominent les cas féminins dans une proportion de 14 contre 5. Quatre de nos malades étaient des hommes et quatre des femmes.

Au contraire, les carcinomes semblent plus souvent masculins : 15 hommes sur les 22 cas relevés par HOWARD. Nos trois observations de tumeurs malignes concernent des hommes.

Des facteurs favorisants de l'affection ont été invoqués après examen de certaines circonstances étiologiques particulières : nous retiendrons deux d'entre eux.

LE DIABÈTE a été retrouvé dans deux éventualités. Dans la première, il s'agit de tumeurs hyperinsuliniques se développant chez un malade lui-même diabétique. Au premier cas, décrit en 1922 par BIELCHOWSKI, sont venus s'ajouter les deux malades rapportés par FELDMAN, puis ceux de VAN DER SAR et de

HENSLER en 1955, de ZHDANOV en 1956, de MERCER et de RACK en 1957, de GITLER en 1958. Notre observation n° 10 relate un cas supplémentaire de carcinome hyperinsulinique survenant chez un diabétique. Chez tous ces malades, la guérison spontanée du diabète précédant de peu l'apparition des premiers troubles hypoglycémiques constitue une modalité caractéristique de l'évolution clinique.

Dans la seconde éventualité, on s'est attaché à rechercher les antécédents diabétiques familiaux des malades atteints de tumeurs hyperinsuliniques. REMINE a retrouvé ces antécédents dans 29 cas sur 80, donc dans une proportion infiniment plus forte que la normale.

Nous avons vu que ni l'un ni l'autre de ces phénomènes ne pouvait recevoir de justification pathogénique satisfaisante.

LA GRAVIDITÉ a été signalée dans quelques cas. L. LÉGER a insisté à nouveau sur ce contexte clinique particulier en rapportant récemment deux cas d'adénomes langerhansiens observés l'un dans les suites, l'autre pendant la grossesse elle-même. Ce phénomène n'a pas non plus reçu d'explication.

Les tumeurs endocriniennes multiples peuvent inclure dans leur tableau une tumeur langerhansienne. Plusieurs cas en ont été étudiés par UNDERDAHL, et par CRAIN, THORN et MOORE. L'association la plus fréquente semble réunir tumeurs parathyroïdienne et langerhansienne; d'autres cas associent également des tumeurs hypophysaires ou surrénaliennes; une véritable affection polyendocrinienne a été individualisée dans ces éventualités.

En définitive, la relative rareté de ces différentes associations pathologiques, dont la signification pathogénique reste le plus souvent obscure, ne nous a pas semblé devoir justifier leur individualisation en tant que véritables formes cliniques dans le cadre des tumeurs langerhansiennes hyperinsuliniques.

CHAPITRE VII

ÉTUDE CLINIQUE

Il ressort clairement des cas publiés dans la littérature comme de nos observations que les manifestations cliniques sont identiques qu'il s'agisse de tumeurs langerhansiennes hyperinsuliniques bénignes ou malignes. Ce sont les éléments cliniques et biologiques de l'hyperinsulinisme qui doivent d'abord être reconnus. Et, sauf dans les cas de carcinomes métastasants très évolués, c'est souvent seulement lors de l'intervention que l'on pourra reconnaître la bénignité ou la malignité de la tumeur. Il ne nous a donc pas paru justifié de séparer les adénomes des carcinomes pour envisager les manifestations cliniques, les éléments biologiques et enfin les examens paracliniques à pratiquer devant une tumeur hyperinsulinique.

I. — LES MANIFESTATIONS CLINIQUES

Nous avons relaté la particulière sensibilité des cellules nerveuses à l'hypoglycémie qui rend compte de la prédominance des signes neurologiques au cours de l'hyperinsulinisme. Certains symptômes relèvent d'une réaction du système nerveux végétatif à une hypoglycémie modérée; d'autres sont la traduction de perturbations métaboliques atteignant le système nerveux central, et seuls ces derniers sont proprement neurologiques. Cette distinction, sur laquelle a insisté CARROL ne présente à l'origine qu'un seul intérêt physio-pathologique, mais elle se retrouve dans les étapes de l'évolution clinique de la maladie.

Nous soulignerons, après BOULIN et après SENDRAIL qu'il s'agit dans l'ensemble de manifestations paroxystiques, et présentant un caractère moins strictement chronique que récidivant.

1° Les signes de début.

L'intervalle entre début anatomique et apparition des premières manifestations cliniques est difficile à préciser. Il peut être de durée variable avec les différents degrés d'évolutivité de la maladie. Dans certains cas la recherche précise des antécédents permet de retrouver de petits malaises évoquant une hypoglycémie minime et fugace, précédant de très loin les premiers troubles réellement caractéristiques de l'hyperinsulinisme : 7 ans dans trois de nos observations, 8 ans dans un cas de ROGERS. 16 ans dans un cas de HOLMAN et 18 ans dans un cas de LOPEZ-KRUGER. Mais il faut insister sur la possibilité de modes de début variables, un accident sévère pouvant brutalement révéler la maladie, ou une évolution très progressivement aggravée réalisant au bout d'un certain temps un tableau symptomatologique précis.

2° Les signes mineurs.

Le polymorphisme de ces signes, pour une large part tributaires des réactions du système nerveux végétatif, et en premier lieu de l'adrénalino-sécrétion, les rend très trompeurs. Dans tous les cas où ils ont été observés, il s'agissait des premiers symptômes de la maladie, pouvant constituer pendant un temps plus ou moins long l'essentiel du tableau clinique.

Ils débute^{nt} en survenant par crises plus ou moins espacées, mais récidivant à intervalles de plus en plus rapprochés. L'ASTHÉNIE accompagnée de FAIM et de SUEURS constituent trois signes très caractéristiques d'une hypoglycémie de faible amplitude. A un degré de plus le tableau clinique est très fréquemment conforme à la frappante description de SENDRAIL : « le malade, irritable et las, répugne à tout effort physique ou mental; sa tête est lourde, son front moite, ses jambes fléchissent, ses mains tremblent; phénomènes parfois à peine ébauchés et si discrets qu'ils échappent à un observateur mal attentif, mais parfois si ostensibles qu'ils laissent croire à une ivresse éthylique ». Aux frissons, aux sueurs viennent s'ajouter d'autres témoignages de dystonie

neuro-végétative : oscillation entre pâleur et érythrose, entre mydriase et myosis. Des troubles visuels apparaissent déjà parmi lesquels la diplopie est classiquement très évocatrice : elle a été constatée chez plusieurs de nos malades et en particulier dans notre observation n° 4.

Les signes digestifs peuvent comporter la sensation de FAIM déjà signalée qui va en augmentant d'intensité à chaque crise. Elle peut garder un caractère normal, mais aussi s'accompagner de phénomènes douloureux sous la dépendance d'une augmentation de la motricité et de la sécrétion gastriques. Dans de très rares cas elle peut être remplacée par une sensation de dégoût alimentaire.

L'existence de VOMISSEMENTS sur lesquels ont insisté LABBE et MALMBERGH est fréquente. Des hématomèses peuvent même survenir. La DIARRHÉE, survenant par crises s'observe parfois. Elle est également sous la dépendance de l'hypersympathicotomie.

Ces signes digestifs peuvent prédominer à un moment donné de l'évolution; ils peuvent s'associer pour réaliser des tableaux cliniques très trompeurs, évoquant l'ulcère gastrique dans l'observation de PESKIN, ou la lithiase biliaire dans celle de BICKEL.

Les signes cardio-vasculaires sont aussi trompeurs que les troubles digestifs. Le RETENTISSEMENT CARDIAQUE des hypoglycémies a été étudié par BENOIST et RATHERY; il peut prendre la forme d'une tachycardie sinusale; il n'est pas uniquement sous la dépendance de l'adrénalinémie réactionnelle : LUTEMBACHER a mis en évidence au cours de l'hyperinsulinisme des troubles de l'utilisation du glycogène myocardique pouvant entraîner de graves manifestations asystoliques. VON HAYNAL et GRUT ont signalé les traductions électrocardiographiques de ces phénomènes. Au point de vue VASCULAIRE général, la constatation d'une hypotension est classique; mais il faut reconnaître la possibilité d'ondes hypertensives déclenchées par les décharges adrénaliniques.

Ces diverses manifestations peuvent comme les signes digestifs se grouper et placer au premier plan un symptôme égarant le diagnostic, comme dans la forme migraineuse de CAMMIDGE ou l'exceptionnelle forme angineuse.

3° Les signes majeurs.

Nous excluerons de ce paragraphe le coma hypoglycémique qui mérite une étude particulière, pour n'envisager que les autres manifestations neuro-psychiques consécutives à une atteinte directe mais passagère de l'axe nerveux. Ces troubles sont donc par définition transitoires; ils succèdent en général aux symptômes mineurs précédemment décrits, mais peuvent parfois constituer la première manifestation de la maladie, en particulier lorsqu'il s'agit de troubles psychiques (observation n° 8). Ils nécessitent une étude approfondie, car ils constituent l'essentiel des manifestations de l'hypoglycémie hyperinsulinique au moment où l'ablation des tumeurs extirpables peut encore amener une guérison sans séquelles.

Nous les envisagerons dans un ordre arbitraire car aucun d'entre eux n'est plus significatif que les autres, et chacun peut être isolément caractéristique de l'accès hypoglycémique chez un même malade.

Les convulsions sont extrêmement évocatrices d'une hypoglycémie sévère. Elles revêtent habituellement l'aspect de crises comitiales typiques, avec succession de phases tonique et clonique, suivies parfois de perte de conscience et d'amnésie rétrograde. Lorsqu'elles sont isolées, leur diagnostic étiologique est ardu si le dosage de la glycémie, en particulier au cours des crises n'a pas été pratiqué : l'épilepsie essentielle a très souvent été évoquée à leur sujet, mais les traitements anticomitiaux classiques sont sans effet sur les crises convulsives de l'hypoglycémie. Tous les aspects de cette question sont d'ailleurs loin d'être clairs, comme nous le montrera l'étude de certains tracés électroencéphalographiques obtenus au cours de l'hyperinsulinisme organique.

Les paralysies sont des paralysies vraies, accompagnées d'aréflexies; elles sont d'étendue plus ou moins importante et de topographie variable, revêtant suivant les cas l'aspect d'une monoplégie, d'une paraplégie, d'une hémiparésie ou même d'une hémiplégie accompagnée parfois d'aphasie. Elles ont pu être décrites comme des polynévrites.

Elles peuvent s'accompagner de déficit des différents nerfs moteurs crâniens, mais dans tous les cas, pour pouvoir être considérées comme des traductions de l'accès hypoglycémique lui-même, ces manifestations doivent être transitoires et disparaître dès le retour de la glycémie à un taux normal.

Les contractures constatées au cours de l'hyperinsulinisme organique sont de différents types; nous envisagerons leurs deux principaux aspects.

Les **CONTRACTURES EXTRA-PYRAMIDALES** se manifestent soit par des spasmes de torsion, soit par de grandes contractures généralisées mais fugitives.

Les **CONTRACTURES DE TYPE PÉRIPHÉRIQUE** voient leur aspect le plus caractéristique réalisé par le trismus. Mais on a pu mettre en évidence, après RATHERY, des contractures latentes des membres supérieurs. Elles apparaissent électivement après mise en place d'un garrot, comme les spasmes de la tétanie, et sont d'ailleurs parfois aussi sensibles à l'administration de calcium qu'à celle de glucose.

Les troubles sensoriels sont le plus souvent des troubles centraux.

Les **VERTIGES** légers que nous avons décrits comme révélateurs d'une hypoglycémie minime peuvent s'aggraver avec celle-ci, jusqu'à prendre la forme de grands vertiges giratoires.

Les **SIGNES OCULAIRES** sont divers, mais les plus fréquemment observés relèvent de l'extrême sensibilité des éléments oculo-moteurs. La diplopie en est la manifestation la plus commune, l'ophtalmoplégie en est l'expression majeure. Les paralysies de fonction, telles les paralysies de la verticalité sont moins fréquentes. Enfin on a pu observer des anomalies purement sensorielles, comme les troubles de la vision des couleurs qui s'associaient à la diplopie dans notre observation n° 4, et même des hypotonies oculaires.

Les troubles du langage peuvent être isolés, ou coexister avec des déficits moteurs ou des troubles psychiques. Il s'agit le plus souvent d'aphasies passagères, parfois compliquées d'agraphies ou d'apraxies; elles témoignent dans tous ces cas d'une atteinte corticale limitée et transitoire.

Les troubles psychiques méritent une place à part dans l'étude des manifestations cliniques de l'hyperinsulinisme car ils peuvent nendant longtemps égarer le diagnostic lorsqu'ils sont isolés. Leur fréquence est diversement appréciée : dans la statistique de SPAETH, 21 % des malades étaient affectés de troubles purement neurologiques et 6 % seulement de troubles psychiques. HOWARD relate au contraire que dans ses observations personnelles, cinq sur seize des malades souffrant d'hyperinsulinisme confirmé par la suite étaient à l'origine traités dans des hôpitaux psychiatriques. De toutes façons, l'importance et la fréquence des troubles du comportement sur lesquelles insista KEPLER dès 1934 sont maintenant admises par tous les auteurs et nous les avons retrouvées chez les malades que nous rapportons.

L'OBNUBILATION atteint des degrés très divers : simple hypersomnie, troubles de l'attention, diminution globale des facultés intellectuelles, onirisme et enfin état crépusculaire ou léthargique distinct du coma uniquement par la possibilité de réveiller temporairement le malade. Ces troubles ont été observés entre autres par THALIMER, par MARINESCO, par HOWLAND; dans ce dernier cas, comme dans plusieurs de nos observations, l'ablation de l'adénome langerhansien fut suivie de la disparition complète de ces phénomènes qui, même peu marqués, ont une valeur révélatrice incontestable : la baisse du rendement scolaire chez l'enfant, la difficulté à poursuivre une activité professionnelle chez l'adulte ont été dans plusieurs cas la première manifestation de l'hypoglycémie.

LES TROUBLES DU COMPORTEMENT ont une égale valeur.

Il peut s'agir de troubles confusionnels avec incohérence verbale et désorientation évoquant un peu l'éthylisme. Des accès maniaques se manifestent par logorrhée, excitation, infantilisme ou troubles de l'affectivité. Dans d'autres cas le tableau est celui d'un syndrome anxieux ou d'un état dépressif accompagné de négativisme. Les alternances d'abattement et d'excitation étaient marqués chez le malade de notre observation n° 11; les troubles caractériels atteignaient un degré important chez la fillette de notre observation n° 7, ils furent complètement guéris après l'intervention.

Les impulsions motrices sont particulièrement trompeuses pour porter un diagnostic : automatisme ambulatoire, exhibitionnisme, kleptomanie ou même tentative de suicide comme dans notre observation n° 8 n'évoquent pas particulièrement une hypoglycémie.

Les hallucinations auditives ou visuelles sont plus rares.

Ces différentes manifestations sont ou bien ÉPISODIQUES, ou bien CONTINUES, évoluant alors d'une seule tenue en l'absence de traitement efficace vers le coma ou les séquelles définitives, telles la démence progressive ou l'encéphalopathie irréversible.

4° Le coma.

Le coma est le point culminant des symptômes neurologiques, l'aboutissement ultime et souvent fatal de l'évolution d'un hyperinsulinisme organique non traité. C'est un accident fréquent : d'après BREIDAHN, 33 % des adénomes langerhansiens se traduisent un jour ou l'autre par un coma s'ils n'ont pas fait l'objet d'un traitement chirurgical précoce.

Les accidents comateux peuvent être répétés, s'aggravant alors progressivement. Mais il ne faut pas méconnaître le coma première manifestation parfois mortelle d'une hypoglycémie jusque-là silencieuse. Devant une perte de conscience dont on recherche l'étiologie, il faut savoir pratiquer le dosage de la glycémie : en plusieurs occasions, des observations relatent que c'est la constatation d'une hypoglycorachie isolée à la ponction lombaire qui a incité à faire doser le glucose sanguin. Autant de retard apporté à la mise en œuvre d'une thérapeutique qui doit être précoce pour être efficace.

Les caractères cliniques du coma hypoglycémique, sur lesquels a insisté LABBE peuvent orienter le diagnostic.

LES SUEURS sont presque constantes et leur constatation est de grande valeur en l'absence d'hyperthermie.

LES CONVULSIONS ET LES CONTRACTURES font du coma hypoglycémique un coma agité; les crises convulsives sont intermittentes; dans leur intervalle, les contractures résultent de la dis-

parition de l'activité inhibitrice que la corticalité exerce normalement sur les centres du tonus; elles se manifestent sous forme de trismus, de fibrillations, de myoclonies, de déplacements segmentaires et parfois de mouvements choréo-athétosiques.

LES SIGNES D'IRRITATION PYRAMIDALE ont une valeur classique : les réflexes tendineux sont hyperkinétiques, le signe de Babinski bilatéral est constant et il existe souvent une trépidation épileptoïde du pied.

Parmi LES AUTRES SIGNES D'EXAMEN, la tension artérielle est variable, alors que l'érythrose et l'intensité des réactions vasomotrices prédominent. Le myosis est fréquent mais peut alterner avec la mydriase : ces variations peuvent être très rapides, réalisant la « pupille fluctuante » de Tietz. Les globes oculaires sont parfois animés de mouvements pendulaires. Un « sucking reflex » ou signe de la moue peut être constaté.

L'évolution de ce coma suit des modalités variables.

LE COMA TRAITÉ évolue en général vers la reprise de conscience rapide dès l'administration intra-veineuse d'une quantité suffisante de sérum glucosé hypertonique. Il existe alors une amnésie intéressant non seulement la durée du coma mais souvent les instants qui l'ont précédé. Cette sensibilité à l'injection de glucose a pu être considérée comme un élément du tableau clinique.

Elle n'est malheureusement pas constante et une thérapeutique de rééquilibration correcte de la glycémie n'empêche pas toujours l'évolution fatale du coma hypoglycémique. La reprise de conscience n'est pas directement en rapport avec le retour du glucose sanguin à un taux normal; cette constatation, qui désarme la thérapeutique, trouve son explication dans les modifications diverses entraînées par l'hypoglycémie, et qui sont, nous l'avons vu, génératrices de lésions anatomiques graves et très précoces du tissu nerveux.

LE COMA NON TRAITÉ peut en certains cas n'être inversement pas mortel, les mécanismes naturels régulateurs de la glycémie amenant la reprise spontanée de la conscience; cette éventualité est fréquente lors des premiers accidents comateux.

Dans d'autres cas, ces mécanismes, surtout s'ils ont été trop souvent sollicités au cours d'accidents précédents, peuvent être dépassés et la mort survient alors en quelques heures ou quelques jours sans reprise de conscience.

Dans tous les cas où il n'est pas mortel, le coma favorise l'installation de troubles neurologiques différents des phénomènes transitoires observés jusqu'ici, puisqu'il s'agit de déficits permanents causés par des lésions définitives du névraxe.

5° Les troubles nerveux permanents.

Les accidents nerveux permanents de l'hyperinsulinisme, qui ont fait l'objet de la thèse de PELDST tirent leur importance de leur résistance à toute thérapeutique, même lorsque celle-ci tarit définitivement la source de l'insulino-sécrétion excessive.

Nous avons vu dans la physio-pathologie que les lésions pouvaient occuper un étage quelconque de l'axe nerveux. Les signes observés seront donc très polymorphes.

Une comitialité pourra résulter d'une prolifération gliale, à l'origine de cicatrices corticales épileptogènes. Au contraire des crises dues à l'hypoglycémie elle-même, elle sera sensible au traitement anticomitial habituel.

Les troubles psychiques s'observent sous forme de déficit mental qui peut, comme dans le cas du malade de BOULIN, s'aggraver progressivement jusqu'à réaliser une véritable désagrégation intellectuelle aboutissant à la mort cinq ans plus tard. Dans certains cas un support anatomique de ces manifestations a été retrouvé, telles les atrophies corticales décrites par HEBERDEN.

Les troubles d'origine cérébelleuse sont fréquents. Ils se manifestent sous forme d'ataxie ou de tremblement intentionnel. Les lésions anatomiques cérébelleuses ont été retrouvées chez le malade de WOLF.

Les troubles neurologiques périphériques ont été étudiés en particulier par LIDZ, par BARRIS et par TOM et RICHARDSON. Ils sont le fait soit d'une dégénérescence des cornes antérieures de la moelle, soit d'une atteinte radiculaire ou même tronculaire;

ils sont toujours à prédominance motrice; ils peuvent réaliser les tableaux réunis par SILFVERSKJÖLD sous le vocable de « polynévrites hypoglycémiques ». Ils accompagnent parfois les dystrophies musculaires.

Les dystrophies musculaires sont considérées parallèlement à cet ensemble de troubles neurologiques bien que toutes ne soient pas d'origine nerveuse. Elles ont fait en 1956 l'objet d'une étude de MULDER. Sur vingt cas rapportés, l'hypoglycémie était dans dix-huit cas sous la dépendance d'adénomes langerhansiens.

Il s'agit en général d'atteintes bilatérales et symétriques, de préférences distales, réalisant souvent une atrophie de l'éminence thénar.

Dans certains cas, elles s'accompagnent de lésions caractéristiques des cornes antérieures de la moelle, telles que TOM et RICHARDSON les ont décrites. Mais dans d'autres cas, comme chez un malade observé par LEVRAT, des lésions musculaires visibles histologiquement sont strictement isolées, indépendantes de toute lésion nerveuse; elles réalisaient dans ce cas une myosite dégénérative qui a été rapportée à un épuisement des réserves glycogéniques du muscle.

Nous venons de décrire un ensemble d'éventualités rares; une telle évolution de l'hyperinsulinisme ne se justifie qu'en présence d'un carcinome langerhansien inextirpable; dans tous les autres cas, l'ablation suffisamment précoce de la tumeur permet d'éviter l'installation de ces lésions irréversibles.

Les éléments caractéristiques de l'hyperinsulinisme tumoral.

Abandonnant cette énumération de symptômes qui nous a conduit jusqu'à un stade lointain d'évolution de l'hyperinsulinisme, il nous faut maintenant revenir en arrière pour considérer un ensemble de faits de très grande valeur diagnostique, qui, en présence d'un des tableaux décrits, doit évoquer immédiatement l'hypoglycémie par tumeur langerhansienne. Ces éléments caractéristiques doivent être recherchés par l'interrogatoire et l'examen clinique; en leur présence s'imposent des examens paracliniques.

L'horaire des manifestations hypoglycémiques constitue un caractère essentiel. Qu'il s'agisse des petits malaises révélateurs du début de l'affection, ou bien des accidents graves survenant à un stade plus avancé de l'évolution, les troubles surviennent toujours à jeun, de nombreuses heures après le repas précédent. Leur apparition lorsque le malade a du accidentellement se passer d'un repas habituel est fréquemment révélatrice. Des discordances existent souvent entre les différentes publications lorsqu'il s'agit d'établir le moment précis de la journée où les accidents surviennent le plus habituellement; elles peuvent être très souvent rattachées aux différences touchant le mode de vie et particulièrement l'alimentation entre les nations considérées. Ainsi les crises survenant en fin de matinée sont-elles plus rarement rapportées dans les publications anglo-saxonnes que dans les publications françaises, où les malades absorbent plus volontiers un petit déjeuner succinct. Dans l'apparition de ces crises diurnes, l'effort musculaire joue également un rôle, ainsi qu'en témoigne la brusque perte de conscience dont fut victime en faisant du ski le petit malade de notre observation n° 7. Mais fréquemment aussi les accidents surviennent à la fin de la nuit. Certains malades sont ainsi passés insensiblement du sommeil au coma; chez d'autres, il faut savoir retrouver l'insomnie agitée, accompagnée d'angoisse et de sueurs qui se manifeste régulièrement au petit matin et qu'un verre d'eau sucrée suffit à faire disparaître.

La sédation des troubles par les glucides constitue en effet un deuxième fait fondamental. Le malade ressent parfois une intense sensation de faim; très fréquemment aussi il a constaté que ses malaises surviennent à jeun; il essaie dans les deux cas de les atténuer par l'ingestion alimentaire. Très souvent le sucre est le premier aliment à se présenter à l'esprit ou à portée de la main. Il est rapidement assimilé et pendant longtemps très efficace pour pallier les troubles hypoglycémiques; même lorsque survient le stade des accidents graves, un malaise prémonitoire particulier, sueurs, vertiges ou diplopie, avertit le malade qui a déjà été victime d'un ou deux accidents comateux. Il sait que la perte de conscience est imminente et connaît le remède qui a déjà soulagé ses autres troubles: ingérant rapidement une forte quantité de sucre, il parvient dans bien des cas à éviter le coma. Ainsi l'absorption de sucre, d'abord peu importante et épisodique pourra

en quelques mois ou quelques années atteindre quotidiennement une quantité démesurée. Ce mode de traitement, justifié s'il est une trouvaille du malade, est indéfendable lorsqu'il est mis en œuvre par un médecin sans recherches biologiques préalables. L'hypoglycémie n'en est que très rarement réellement améliorée : si elle est fonctionnelle, elle peut être aggravée de façon brusque et désastreuse par la prise de glucides; si elle est organique, elle n'est que temporairement influencée par un remède qui ne s'attaque pas à sa cause; s'il s'agit d'un hyperinsulinisme en particulier, la prise quotidienne de quantités parfois considérables d'hydrates de carbones aura des conséquences désastreuses : elle retarde le traitement chirurgical, et lorsqu'il sera enfin proposé, elle l'entrave par l'obésité qu'elle entraîne, et qui sera génératrice de difficultés techniques et de complications post-opératoires.

L'obésité mérite d'être haussée au niveau de symptôme essentiel dans l'hyperinsulinisme organique. Elle a été signalée pour la première fois en 1928 par FALTA; elle s'observe dans les trois quarts de nos cas. La prise de poids est toujours rapide : on retrouve son début soudain quelques mois auparavant; elle peut atteindre une valeur moyenne, comme dans nos observations, ou considérable, comme dans celle de BAUMEL dont le malade avait pris 149 kg. Nous avons vu qu'elle dépendait de l'augmentation de la ration calorique, mais l'hyperinsulinisme intervient directement dans la transformation de cet apport hydrocarboné en corps gras et dans son accumulation dans les espaces lacunaires. Ainsi s'explique l'aspect florissant de ces malades, aussi bien porteurs de carcinomes que de tumeurs bénignes.

Devant un tableau symptomatique d'hypoglycémie, on aura recherché ces éléments caractéristiques et dosé la glycémie : si on retrouve à la fois l'intolérance au jeûne, la sédation des troubles par les glucides et un taux de glucose sanguin inférieur à 0,50 g., on aura reconstitué la **triade de WHIPPLE**, caractéristique des hypoglycémies organiques et de l'hyperinsulinisme tumoral en particulier. Mais bien souvent l'abaissement de la glycémie, surtout en dehors des accidents, est moins marqué; il faudra alors avoir recours à une enquête biologique approfondie pour mettre en évidence les témoins de l'hypoglycémie, et si possible la rattacher à sa cause.

II. — LES TÉMOINS BIOLOGIQUES DE L'HYPERINSULINISME

Dans le contexte biologique de l'hyperinsulinisme organique figure de toute évidence au premier plan la présence en quantité excessive d'insuline dans le plasma sanguin. Le dosage de l'hormone suffirait au point de vue diagnostic à faire la preuve de l'affection. Malheureusement, les épreuves directes permettant ce dosage utilisèrent pendant longtemps des méthodes trop incertaines pour qu'on puisse tenir compte de leurs résultats; elles ont fait depuis quelques années des progrès décisifs, cependant les dernières techniques mises au point pour évaluer l'insuline circulante sont encore peu accessibles et restent dans le domaine de la recherche scientifique. Nous n'envisagerons qu'en dernier lieu ces procédés d'un incontestable intérêt, puisque pour le moment les exigences du diagnostic nécessitent encore le recours aux seules méthodes indirectes. Celles-ci donnent un reflet de l'insulinémie, soit par simple dosage du glucose sanguin, soit par des procédés dynamiques qui étudient les variations de la glycémie sous l'action de divers facteurs hypo ou hyperglycémisants. Nous discuterons la valeur de leurs résultats respectifs car aucune d'entre elles n'est décisive. Elles apportent seulement des présomptions qui, jointes aux données de la clinique et de certains examens paracliniques permettent dans certains cas de justifier une exploration chirurgicale du pancréas.

1° La mesure de la glycémie de base.

C'est le premier examen à effectuer toutes les fois que des troubles, même peu évocateurs sont susceptibles de relever d'une hypoglycémie. C'est la seule épreuve praticable en présence du coma dont il objective la cause et permet le traitement.

En dehors des accès hypoglycémiques, pratiquée à jeun et au repos, c'est une méthode simple qui apporte des indications de valeur considérable.

FOSTER avait proposé, en 1927, de mesurer l'écart des valeurs trouvées dans le sang artériel et dans le sang veineux qui permet-

trait, surtout au cours des épreuves d'hyperglycémie provoquée, de mesurer la consommation tissulaire du glucose, augmentée dans les cas d'hyperinsulinisme. Ce procédé, utilisé chez le malade de notre observation n° 3, n'a pas montré de différences notables entre les deux concentrations.

Un détail ne doit pas être négligé : la variation du taux de la glycémie avec le procédé employé pour son dosage. La méthode de HAGEDORN, qui est une des plus couramment utilisée, ne dose pas les seuls glucides mais les corps réducteurs totaux présents dans le sérum. La méthode de NELSON-SOMOGIY est plus précise. Enfin, dans des cas particuliers de diagnostic différentiel, on devra avoir recours pour retrouver la cause exacte d'une hypoglycémie au dosage sanguin du glucose vrai par la méthode enzymatique de HUGUETT-NILSON, utilisant la glucose-oxydase.

Les RÉSULTATS obtenus par ces différents procédés amènent à modifier les conceptions de WHIPPLE, pour qui la constatation répétée d'un taux de glycémie à moins de 0,50 g. était nécessaire pour porter le diagnostic d'hypoglycémie : ce taux, qui reste valable pour la seule méthode de NELSON-SOMOGIY, doit être porté à au moins 0,60 pour la méthode de HAGEDORN et abaissé à 0,40 pour la méthode employant la glucose-oxydase.

Dans tous les cas, il ne faut pas se contenter d'un seul dosage de la glycémie, et savoir utiliser différents artifices que nous énumérerons plus loin pour estimer la résistance du sujet à différents facteurs, tels le jeûne prolongé ou la fatigue. En tout état de cause, on peut accorder une grande valeur au taux du glucose sanguin mesuré pendant un accident hypoglycémique caractérisé; encore est-il variable avec les différents malades, mais le niveau exigé pour l'apparition de certaines manifestations reste en général remarquablement constant chez le même malade dont on apprécie ainsi la résistance à l'hypoglycémie.

2° Les hypoglycémies provoquées.

Elles ne sont pas toujours les premières pratiquées après la constatation d'une hypoglycémie, mais ce sont elles qui donnent les résultats les moins discutables dans l'hyperinsulinisme tumoral. Ce sont des épreuves dangereuses qui peuvent avoir des conséquences graves surtout chez les malades dont l'hyperglycémie ne

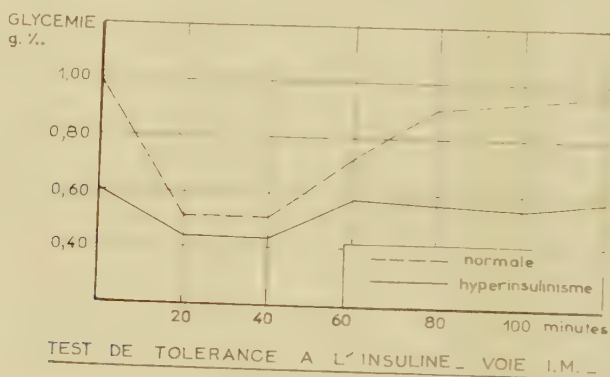
relève pas d'un hyperinsulinisme; il faut toujours les pratiquer en milieu hospitalier avec la possibilité de rétablir rapidement un taux de glycémie normal par injection intra-veineuse de sérum glucosé hypertonique.

L'hypoglycémie à l'insuline est le test le plus couramment employé. Proposé dès 1928 par SENDRAIL pour dépister l'hyperinsulinisme, il utilise l'injection de 1/4 d'unité d'insuline ordinaire par kg de poids corporel par voie sous-cutanée, ou de 1/20 d'unité par kg par voie intra-veineuse; ces deux techniques ont été comparées par AUBERTIN et TRINQUIER. La méthode qui paraît la plus précise consiste en fait à injecter par voie intra-musculaire une dose moyenne de 15 à 20 unités d'insuline ordinaire chez l'adulte. On procède ensuite à des dosages de la glycémie dans le sang prélevé par ponction veineuse ou mieux par prélèvement sanguin digital en utilisant des micro-méthodes.

LES RÉSULTATS sont encore aujourd'hui diversement appréciés. Pour SENDRAIL qui s'appuie sur son expérience personnelle et sur l'importante statistique de SCHNETZ, la courbe obtenue dans l'hyperinsulinisme verrait l'onde hypoglycémique obtenue plus profonde et plus durable que celle du sujet normal. L. LÉGER garde une attitude voisine, considérant qu'une chute de la glycémie au-dessous de 0,50 g. sans récupération du niveau normal au bout de deux heures est caractéristique d'une tumeur insulino-sécrétante. En réalité, ces modifications de la courbe normale sont tributaires de deux facteurs : d'une part le niveau de départ de la glycémie avant l'épreuve, qui rend difficile s'il est bas l'obtention d'une onde hypoglycémique profonde, d'autre part le rôle joué par la valeur des réserves glycogéniques hépatiques dans le rétablissement rapide du niveau normal de glycémie; AUBERTIN et DE LACHAUD ont étudié ce dernier phénomène : pour eux, seuls les malades porteurs d'une hypoglycémie organique assez ancienne pour avoir épuisé leur glycogène hépatique au cours d'accès hypoglycémiques répétés sont incapables de rétablir rapidement leur glycémie après injection d'insuline.

Ces deux phénomènes expliquent les caractéristiques de la courbe qui pour de nombreux auteurs témoigne le plus en faveur d'un hyperinsulinisme. Inversement à l'interprétation de SENDRAIL, il s'agit d'une courbe aplatie par rapport à la courbe

normale, avec une onde hypoglycémique peu profonde et peu durable; l'organisme du malade, déjà saturé par l'hyperinsulinisme organique, ne réagirait pratiquement pas à l'introduction dans le milieu intérieur de quelques unités d'insuline exogène supplémentaires. Nous avons relevé dans quatre de nos onze cas ce phénomène caractéristique de résistance à l'insuline qui s'observerait une fois sur trois avec les procédés habituels d'hypoglycémie insulinique.



Récemment MONACO a mis au point une méthode avec laquelle ce type aplati de courbe apparaîtrait avec une fréquence beaucoup plus grande dans les cas d'hyperinsulinisme. Il utilise d'une part l'administration par voie veineuse de 3 unités d'insuline purifiée sans glucagon, aujourd'hui facilement disponible, qui ne déclenche pas de réactions hyperglycémiantes secondaires, d'autre part la mise en place dix minutes avant l'épreuve d'une perfusion intra-veineuse de sérum physiologique qui permet l'introduction de l'insuline et les prélèvements sanguins sans que l'appréhension ou la douleur risquent de déclencher une décharge adrénalinique chez le malade; la mesure de la glycémie est faite avant l'introduction d'insuline et aux 2^e, 4^e et 6^e minutes qui la suivent. Avec ce procédé, cet auteur a obtenu dans deux cas d'hyperinsulinisme tumoral une courbe typique de résistance à l'insuline qui n'était pas apparue avec le procédé classique. FLA-NAGAN ne l'a observée que dans un cas sur deux.

L'hypoglycémie au tolbutamide est un test qui a été récemment proposé par PFEIFFER, par FRAWLEY et par FAJANS. Après trois jours d'un régime riche en glucides, on injecte par

voie intra-veineuse 1 gramme chez l'adulte de solution de tolbutamide sodique (Dolipol). Les prélèvements sanguins effectués toutes les 30 minutes pendant 3 heures montrent entre glycémies initiale et finale un écart de 36 % chez les malades porteurs de tumeurs hyperinsuliniques, au lieu de 20 % chez le sujet normal; ce résultat a été vérifié dans 17 cas de tumeurs sur 18 par FAJANS.

2° Les hyperglycémies provoquées.

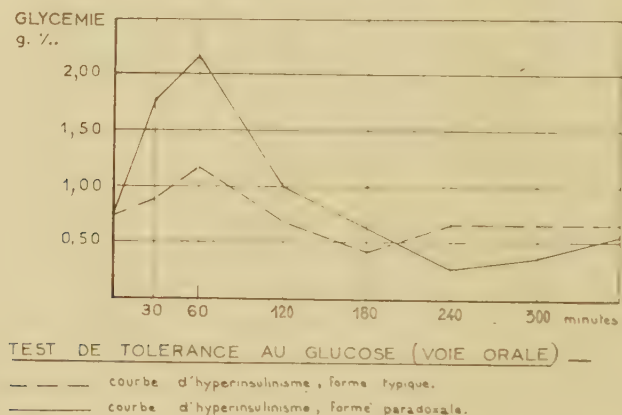
Leur usage a été adopté dans d'autres affections, en particulier comme témoin du fonctionnement hépatique, car elles objectivent le pouvoir glycopexique du foie. Mais elles peuvent aussi apporter des renseignements sur la valeur du mécanisme insulinique régulateur de la glycémie.

L'hyperglycémie au glucose utilise deux procédés. L'introduction de glucose par voie intra-veineuse est peu utilisée malgré des avantages certains. On pourra trouver les détails concernant la technique de l'épreuve dans la publication citée de CONARD, FRANKSON, BASTENIE, KESTENS et KOVACS. Plus courante est l'administration orale de glucose à la dose fixe de 50 g; chez l'adulte, ou à raison de 1,50 g. par kg de poids corporel chez l'enfant. Les prélèvements sanguins se font toutes les 30 minutes pendant 4 heures.

LES RÉSULTATS enregistrés au cours de l'hyperinsulinisme sont malheureusement très inconstants. On peut ainsi observer parfois une courbe considérée comme typique, réalisant un tracé d'abord aplati par diminution globale de l'onde primaire d'hypoglycémie, suivi par une onde hypoglycémique secondaire soit profonde, soit peu importante (JIRASEK, POSTRANECKY et HENNER). Mais on peut observer également des courbes d'apparence strictement normale ou même paradoxalement des tracés comportant une flèche importante d'hyperglycémie durable, avec augmentation de l'aire du triangle d'hyperglycémie, et absence d'onde hypoglycémique secondaire; cette courbe est caractéristique des états paradiabétiques.

La courbe dite typique a été retrouvée chez six de nos onze malades; dans quatre cas le tracé était normal, et dans un cas il était de type paradiabétique.

Ces résultats discordants diminuent considérablement la valeur de l'épreuve. Ils résultent de différents facteurs, au premier rang desquels ROXBURGH et DUNCAN ont voulu mettre l'importance du régime hydrocarboné attribué au malade pendant les jours précédant l'épreuve. En rapportant un seul cas, ils espèrent démontrer qu'un régime riche en hydrates de carbones permet à coup sûr de retrouver une courbe d'aspect typiquement hyperinsulinien. Mais CONN et DUNCAN lui-même ont aussi préconisé de pratiquer le test après quelques jours de diète glucidique.



Là encore, la valeur fonctionnelle du parenchyme hépatique et sa richesse en réserves glycogéniques interviennent trop étroitement pour que les résultats obtenus soient toujours probants. Nous pouvons adopter l'opinion de HOWARD qui, après avoir considéré les courbes apportées par les très nombreuses observations qu'il a rapportées, estimait qu'il n'existe pas de tracé caractéristique de l'hyperinsulinisme.

L'**hyperglycémie à l'adrénaline** fait intervenir encore plus directement la libération du glycogène hépatique sous forme de glucose. Elle utilise l'injection sous-cutanée de 1 mg. d'adrénaline chez l'adulte.

Les **RÉSULTATS** caractéristiques de l'épreuve dans l'hyperinsulinisme comportent l'absence d'hyperglycémie adrénalinique. Ce fait s'est présenté dans quatre de nos onze cas. Il existe des réponses normales, et des causes d'erreur, telle l'absence de réserves glycogéniques hépatiques sous la dépendance d'une autre affection.

L'hyperglycémie au glucagon est d'un usage peu courant. Pratiquée chez la fillette de notre observation n° 8 dans le Service du Prof. BERNHEIM, par injection intra-veineuse de 1,4 microgramme de glucagon, l'épreuve n'a pas été probante, la réponse ayant été proche de la normale : clocher hyperglycémique entre 50 et 100 % avec retour au niveau normal en deux heures. Le même fait a été signalé par HARTMANN.

3° Valeur respective de ces différents examens.

L'étude des résultats de chacune de ces épreuves montre que toutes peuvent apporter, en présence d'un hyperinsulinisme, des résultats normaux, voire paradoxaux. L'interprétation même des courbes typiques de l'hyperinsulinisme varie encore suivant les publications. Dans la plupart des cas, elles suffisent pourtant à apporter des données non négligeables.

En dehors du dosage de la glycémie de base, les trois épreuves les plus couramment pratiquées sont : l'hypoglycémie à l'insuline, l'hyperglycémie au glucose et l'hyperglycémie à l'adrénaline. On peut considérer comme typique la manifestation d'un phénomène de résistance à l'insuline obtenu soit par la méthode courante, soit en utilisant de l'insuline sans glucagon; l'hyperglycémie au glucose apporte des données infiniment moins constantes, mais la constatation d'une courbe aplatie témoigne très souvent de la fixation rapide du glucose sur un parenchyme hépatique dont les réserves glycogéniques ont été épuisées par des crises hypoglycémiques fréquentes; l'absence d'hyperglycémie adrénalinique est de même valeur significative. Lorsque ces trois épreuves n'apportent pas de renseignements caractéristiques, on peut utiliser les autres techniques d'hypo ou d'hyperglycémie provoquée, mais plus souvent on aura recours à des tests cliniques mesurant les variations de la glycémie dans des conditions particulières.

Le test d'effort, comportant par exemple le parcours à jeun de plusieurs kilomètres ne modifie pas le taux de glycémie du sujet normal, ainsi que l'a montré sa pratique après ablation de l'adénome hyperinsulinique dans notre observation n° 6.

Le test de jeûne a été préconisé par BREIDAHN. Il consiste à laisser le malade à un régime ne comportant pas d'apport calo-

rique pendant une durée variable, tout en permettant le maintien d'une certaine activité musculaire diurne. REMINE rapporte que parmi les malades porteurs d'hyperinsulinisme ayant subi cette épreuve à la Mayo Clinic, 66 sur 89, soit 74 %, ont présenté des troubles cliniques caractéristiques pendant les 24 premières heures du test; dans deux cas seulement, ces troubles apparurent après 48 heures; la glycémie mesurée au moment de l'apparition des premiers malaises était en moyenne toujours inférieure à 0,45 g. Le sujet normal au contraire supporte en général le jeûne sans conséquences appréciables pendant au moins 72 heures.

Il s'agit là d'épreuves accessoires, mais qui sont parfois nécessaires pour objectiver une hypoglycémie intermittente. Elles orientent le diagnostic en faveur d'une hypoglycémie organique. Elles doivent être positives pour qu'on puisse affirmer en particulier l'hyperinsulinisme puisqu'aucune méthode efficace n'est encore de pratique courante pour doser directement l'insuline plasmatique.

4° Le dosage de l'insuline plasmatique.

Le dosage de l'activité insulinique du plasma est encore une technique indirecte qui fut jusqu'à ces dernières années la seule employée.

Depuis longtemps STAUB avait proposé d'étudier l'activité insulinique du plasma par mesure des variations de glycémie d'un animal à qui on l'injecte; mais l'administration de quantités importantes de sang prélevé à des malades atteints d'hyperinsulinisme n'a jamais permis d'observer de modifications appréciables.

Les méthodes proposées beaucoup plus récemment par GELLHORN en 1941, BORNSTEIN en 1951, GROEN et VALLENCE-OWREN en 1952, et BAIRD en 1959 utilisent soit l'injection de sang du malade à un animal préparé, en particulier hypophysectomisé, surrénalectomisé et alloxanisé, soit la mesure « in vitro » de la consommation de glucose par une préparation tissulaire en présence du plasma à étudier. Le taux d'insuline appréciable dans le plasma en employant ces méthodes est de 24 milliunités par cc. pour OYAMA, de 10 milliunités pour FIELD. Mais selon WILLEBRANDS leur précision est inconstante, et selon RANDLE, elles ne doseraient pas seulement l'insuline mais aussi d'autres corps hypoglycémiant.

La méthode radio-immunologique a été exposée en 1960 par YALOW et BERSON. Elle consiste à adjoindre à une préparation une insuline marquée et combinée à des anticorps anti-insuline; le plasma à étudier mis en présence de cette préparation voit l'insuline qu'il contient se fixer sur les anticorps en déplaçant une quantité correspondante d'insuline marquée facilement dosable. Cette méthode directe est très sensible, elle permet de déceler des taux extrêmement faibles de $1/2$ à 1 milliunité d'insuline par cc.

Nous avons insisté sur ces procédés, car l'un d'entre eux est susceptible de se vulgariser un jour prochain, transformant alors les problèmes diagnostiques de l'hyperinsulinisme tumoral. Pour le moment il nous reste encore à étudier les examens paracliniques à pratiquer toutes les fois que, après avoir affirmé l'hypoglycémie, on recherche son origine langerhansienne.

III. — LES EXAMENS PARACLINIQUES

1° La radiologie.

Les examens radiologiques ne sont classiquement pas d'un grand secours dans l'étude des tumeurs langerhensiennes, car on considère habituellement que seuls les carcinomes très évolués sont susceptibles d'atteindre un volume suffisant pour pouvoir donner des images perceptibles. Il en a été ainsi par exemple de la spléno-portographie pratiquée chez une malade de SIGUIER et LÉGER. Nous allons voir que sur nos onze malades, deux font exception à cette règle. L'exploration radiologique du pancréas emploie principalement deux techniques, l'examen du cadre duodénal et ses variantes, et la stratigraphie axiale transverse.

La duodénographie hypotonique pratiquée suivant la méthode exposée par LIOTTA est la technique d'exploration la plus sensible pour déceler le retentissement sur l'image duodénale d'une anomalie pancréatique. Elle reste de peu d'intérêt dans les cas d'adénomes langerhansiens, toujours trop peu volumineux pour déterminer une déformation appréciable. Dans les cas de carcinomes, elle peut donner une indication sur la localisation tumora-

le, ainsi que nous pouvons le constater dans notre observation n° 11. Cette éventualité reste cependant dans le cadre des données classiques, puisqu'il s'agissait d'une tumeur dont le degré d'évolution empêchait toute tentative d'exérèse.

La stratigraphie axiale transverse a au contraire fourni des renseignements intéressants dans deux cas où les tumeurs ont pu être enlevées. L'examen avait été pratiqué à la demande du Prof. LEVRAT qui adressa ensuite les malades à notre Maître le Prof. MALLET-GUY. Le premier cas concerne l'observation n° 4 où la tumeur présentait la forme rare d'adénome langerhansien kystique et occupait le corps du pancréas (fig. 6). Le second est rapporté dans l'observation n° 10 où un carcinome fut enlevé avec succès. Le diagnostic d'hypoglycémie était évident chez ces deux malades, mais l'examen radiologique permit d'une part de faire la preuve de l'hyperinsulinisme tumoral, d'autre part de faciliter les conditions opératoires en précisant le siège de la tumeur, son volume et ses rapports avec les organes voisins.

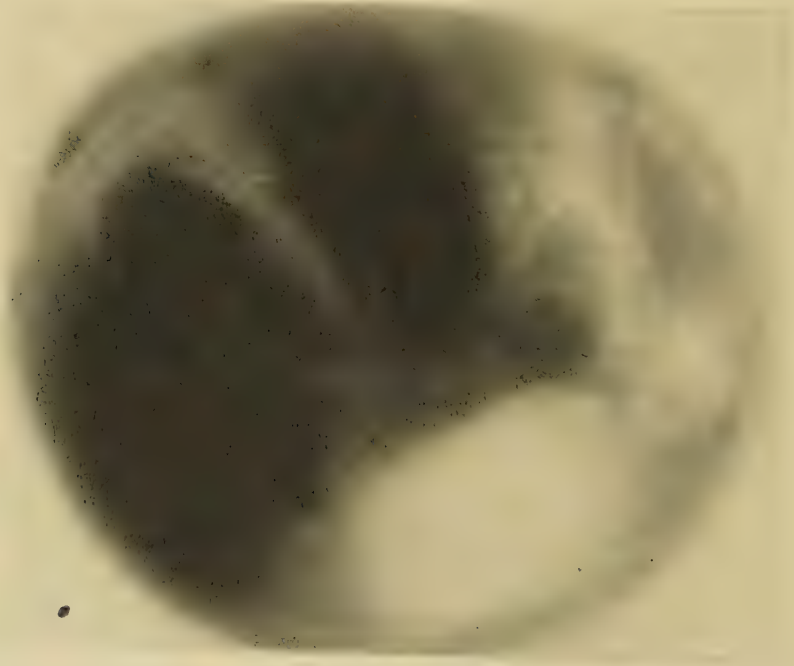


Fig. 6. — Adénome langerhansien kystique dessinant une masse occupant le corps du pancréas.

2° Le tracé électroencéphalographique.

L'étude des anomalies électriques cérébrales apporte sous un angle tout différent des éléments intéressants au diagnostic de l'hyperinsulinisme.

Le tracé au cours des crises hypoglycémiques présente les troubles caractéristiques rapportés par CADILHAC et par BOUDIN. A mesure que s'accroît l'hypoglycémie, les modifications électriques le plus souvent diffuses, mais parfois asymétriques ou en foyer, évoluent pour aboutir enfin à l'arrêt total de l'activité électrique du cerveau. Il n'y a pas de parallélisme rigoureux entre un taux donné de glycémie et l'apparition des premiers troubles du tracé, mais ce taux reste assez constant chez le même sujet. Un deuxième fait intéressant est l'apparition au cours des hypoglycémies latentes d'anomalies caractéristiques sous l'action de l'hyperpnée, et leur disparition par administration de glucose.

Le tracé en dehors des crises chez les malades porteurs d'un hyperinsulinisme chronique est souvent perturbé, et l'existence de ces perturbations pose le problème des relations entre hypoglycémie et comitialité. On considère habituellement avec CHAPTAL que les signes électriques de comitialité au cours de l'hypoglycémie chronique sont les témoins d'une épilepsie vraie, causée par des lésions anatomiques séquellaires et que la guérison de l'hypoglycémie ne saurait influencer. Or l'enfant de notre observation n° 8 a présenté un phénomène qui a déjà été signalé une fois par MARBLE : apparition au cours de l'évolution de l'hyperinsulinisme d'anomalies électriques caractéristiques d'une comitialité sous-corticale, puis disparition totale de ces troubles sur les tracés suivant l'excision de l'adénome. Ce fait reste inexpliqué par les spécialistes.

Au terme de cette étude qui nous a conduit à envisager des aspects très différents de l'hyperinsulinisme, nous devons constater que chacun des aspects des tumeurs hyperinsuliniques et directement tributaire de leurs conséquences hypoglycémiques.

Il reste donc, avant d'en décider le traitement chirurgical, à préciser les éléments de leur diagnostic, et avant tout à éliminer les autres causes d'hypoglycémie.

CHAPITRE VIII

DIAGNOSTIC

Le diagnostic d'hyperinsulinisme par tumeur langerhansienne repose sur des éléments cliniques et sur des éléments biologiques.

AU POINT DE VUE CLINIQUE, chaque symptôme a sa valeur. Nous ne discuterons pas les diagnostics différentiels que chacun d'entre eux peut évoquer, pour nous attacher à souligner que dans trois éventualités : une crise convulsive, un tableau neurologique complexe ou un coma, il ne faut pas poser le diagnostic d'épilepsie essentielle, ou déclencher la série d'exams spécialisés à la recherche d'une tumeur cérébrale sans avoir pensé aussi à l'hypoglycémie. Il existe encore des cas où une ponction lombaire, un examen de fond d'œil ou même une artériographie cérébrale ou une ventriculographie ont été pratiqués avant un simple dosage de la glycémie.

AU POINT DE VUE BIOLOGIQUE, nous avons déjà discuté la valeur des différentes épreuves. Dans certains cas elles en imposent d'emblée pour un hyperinsulinisme. Dans d'autres elles témoignent d'une hypoglycémie d'autre origine.

Il nous faut en effet envisager maintenant les affections qui, se manifestant par une hypoglycémie, ne relèvent pas d'une tumeur langerhansienne. Cette question est dominée par le problème des hypoglycémies spontanées, mais auparavant, un aspect des **hypoglycémies provoquées** mérite une mention.

Il ne s'agit pas bien entendu d'envisager les erreurs de thérapeutique pouvant survenir chez un diabétique traité, mais de citer le cas de certains psychopathes simulateurs, pratiquant subrepticement sur eux-mêmes des injections d'insuline. Il est devenu classique de penser à ce diagnostic différentiel curieux depuis que

HOWARD fut amené à effectuer une intervention exploratrice évidemment négative chez une malade qui suivait cette pratique pour attirer l'attention sur elle à la faveur de malaises hypoglycémiques.

En pratique, le diagnostic différentiel se fait entre tumeur langerhansienne et autres causes **d'hypoglycémies spontanées**. Parmi celles-ci, la physio-pathologie distingue des hypoglycémies organiques et fonctionnelles. La classification très complète des affections en cause établie en 1947 par CONN suit cet ordre un peu arbitraire. Nous adopterons pour notre part une classification plus proche des constatations cliniques, les problèmes diagnostiques étant essentiellement différents suivant que l'on se trouve en présence d'une hypoglycémie accompagnée d'un contexte évocateur, ou d'une hypoglycémie isolée dont l'étiologie est beaucoup moins évidente.

I. — LES HYPOGLYCÉMIES MANIFESTEMENT SECONDAIRES

Les autres hypoglycémies endocriniennes reconnaissent deux causes précises.

Les INSUFFISANCES SURRÉNALES, et plus particulièrement les insuffisances chroniques s'accompagnent d'hypoglycémie; dans la maladie d'Addison, l'hypoglycémie est latente dans la moitié des cas; elle conditionne pour une part asthénie et troubles psychiques. Le test d'hypoglycémie insulinique révèle une hypersensibilité qui peut rendre l'épreuve très dangereuse.

LES INSUFFISANCES HYPOPHYSAIRES entraînent toujours une hypoglycémie modérée, et plus particulièrement la cachexie de Simmonds ou certaines tumeurs, adénomes chromophobes et crâniopharyngiomes. Pour certains, cette hypoglycémie serait secondaire à un hypofonctionnement thyroïdien sous la dépendance de l'insuffisance hypophysaire. Dans tous ces cas, on constate également une hypersensibilité à l'insuline.

Mais ces causes endocriniennes extra-pancréatiques ne nécessitent que très rarement le recours aux tests caractéristiques de l'hypoglycémie. Le syndrome hypoglycémique y reste en général très au second plan, noyé au milieu des autres manifestations du déficit endocrinien; ce sont celles-ci qui permettent, en fonction des épreuves biologiques appropriées, d'établir le diagnostic exact.

Les hypoglycémies de cause hépatique sont peut-être les plus fréquentes des hypoglycémies organiques.

Les HÉPATITES AIGUES, ictères infectieux graves ou hépatites toxiques s'accompagnent d'une hypoglycémie qui reste un peu au second plan dans le tableau clinique et n'est jamais à l'origine des comas terminaux.

Les DÉGÉNÉRESCENCES CHRONIQUES du parenchyme hépatique peuvent également être en cause. La cirrhose éthylique en est le type, mais s'accompagne d'autres troubles plus évocateurs.

Parmi les causes plus rares, on peut trouver certaines tumeurs primitives du foie : MAC FADZEAN a décrit des HÉPATOMES hypoglycémisants. Ils posent un diagnostic difficile, mais sans conséquence pratique, avec une métastase de carcinome langerhansien.

La GLYCOGÉNOSE HÉPATIQUE est une maladie infantile avec hépatomégalie et réponse négative à l'hyperglycémie adrénalinique. Elle est de toute façon bien plus fréquente chez l'enfant que les tumeurs langerhansiennes.

Dans la plupart de ces affections hépatiques, le trouble du métabolisme glucidique porte sur des perturbations apportées à la mise en réserve du glucose par le foie sous forme de glycogène. On connaît la forme particulière de la courbe d'hyperglycémie provoquée caractéristique des insuffisances hépatiques, où la flèche hyperglycémique élevée et durable traduit le déficit de la glycogénoformation. Les autres signes cliniques et biologiques sont assez significatifs pour qu'on laisse très au second plan la possibilité d'hypoglycémie par hyperinsulinisme.

Les hypoglycémies neurologiques font évoquer différentes possibilités.

Il n'est pas rare de constater une hypoglycémie au cours des HÉMORRAGIES MÉNINGÉES, des ENCÉPHALITES ou dans l'évolution de certains TRAUMATISMES CRANIENS. On l'explique par une atteinte des centres diencéphaliques. Elle se situe toujours dans un contexte clinique très évocateur.

Parmi les causes neurologiques, il nous paraît légitime d'évoquer l'HYPERTONIE VAGALE. Le pneumogastrique est le nerf de l'insulino-sécrétion, et peut induire parfois un véritable hyperinsulinisme. Mais il est rare qu'une telle dystonie, à l'origine de bien d'autres manifestations cliniques évocatrices entraîne des accidents hypoglycémiques graves.

Les hypoglycémies par déperdition ou troubles de l'assimilation.

Au cours de la GROSSESSE, de la LACTATION ou même du DIABÈTE RÉNAL, des déperditions glucidiques excessives et mal compensées peuvent se produire. Le contexte clinique est évocateur; seuls des troubles hypoglycémiques graves non influencés par le régime peuvent pendant la grossesse faire soulever l'hypothèse d'une tumeur langerhansienne.

Les DIARRHÉES GRAVES de l'adulte ou de l'enfant peuvent entraîner un déficit d'assimilation sensible pour les glucides; c'est là une éventualité rarissime.

L'hypoglycémie des GASTRECTOMISÉS est peut-être plus fréquente. C'est une hypoglycémie post-stimulative, l'assimilation trop brutale d'une grande quantité d'hydrates de carbones alimentaires entraînant une décharge insulinaire démesurée. Outre sa particularité étiologique, ses caractères cliniques la différencient nettement de l'hyperinsulinisme tumoral : les manifestations hypoglycémiques ne se produisent jamais à jeun mais sont au contraire post-prandiales.

Les hypoglycémies par lésions pancréatiques extra-langerhansiennes sont rarissimes; une lésion du pancréas exocrine, PANCRÉATITE CHRONIQUE ou TUMEUR MALIGNE acineuse retentit alors sur le tissu langerhansien.

Les tumeurs mésoenchymateuses hypoglycémiantes ont été décrites entre autres par SKILLERN et par SPRAGUE. Ce sont des tumeurs extra-pancréatiques volumineuses, volontiers rétro-péritonéales lorsqu'elles sont abdominales ou médiastinales lorsqu'elles sont thoraciques. Leur dimension est souvent à l'origine de signes propres, mais en plus ce sont des tumeurs insulino-sécrétantes, à l'intérieur desquelles on a pu parfois mettre en évidence des éléments langerhansiens. Il en existe, à notre connaissance, une douzaine de cas publiés dans le monde.

II. — LES HYPOGLYCÉMIES APPAREMMENT ISOLÉES

On conçoit que leur diagnostic étiologique en soit beaucoup plus difficile; en fait, en présence d'un tel syndrome, il faut **chez l'adulte** d'abord penser à l'hyperinsulinisme tumoral et savoir le vérifier opératoirement toutes les fois qu'un essai de thérapeutique médicale a échoué. Lors de l'intervention, on pourra alors ne pas trouver de tumeur. L'évolution post-opératoire de la maladie permettra en certains cas de voir qu'il s'agissait d'une cause rare d'hypoglycémie.

L'hyperinsulinisme pancréatique non tumoral. Il trouve son origine dans une hyperactivité FONCTIONNELLE des îlots de Langerhans. L'examen histologique n'est d'aucun secours pour en poser le diagnostic, car il ne nécessite pas l'observation d'une de ces hyperplasies langerhansiennes diffuses dont l'existence reste controversée, et qui est niée en particulier par V.K. FRANTZ, grande spécialiste de l'étude microscopique du tissu langerhansien pathologique. La pancréatectomie de réduction amène souvent la guérison.

Il n'en va pas de même **chez l'enfant**, où les tumeurs langerhansiennes sont très rares relativement aux autres causes d'hypoglycémie; nous devons donc envisager les principales causes d'hypoglycémies infantiles, et d'abord les HYPOGLYCÉMIES ORGANIQUES.

La galactosémie est une maladie caractérisée par des crises hypoglycémiques souvent post-prandiales. Un test de charge au galactose en fait la preuve.

La sensibilité à la L-Leucine isolée par COCHRANE et PAYNE est causée par une sensibilité anormale de l'organisme à un acide aminé courant dans les aliments et qui provoque une hyperinsulino-sécrétion. Elle est souvent familiale, débute chez le jeune enfant et provoque des malaises hypoglycémiques post-prandiaux. Une épreuve de charge à la l-leucine, produisant une hypoglycémie, en fait le diagnostic.

L'intolérance au fructose, décrite par FROESCH et PRADER, est due à un déficit enzymatique hépatique bloquant le métabolisme du fructose. Elle est reconnue par une épreuve de charge au fructose qui produit hypoglycémie et fructosurie.

Ces affections organiques peuvent être reconnues par des examens spéciaux : si ceux-ci sont négatifs, on peut parler d'HYPOLYCYÉMIES FONCTIONNELLES.

L'hypoglycémie fonctionnelle post-stimulative est une affection rare qui peut également se rencontrer chez l'adulte. Elle est due à l'exagération d'un phénomène physiologique normal : la sécrétion réactionnelle d'insuline lors de l'absorption intestinale de glucides. Cette maladie se caractérise par des manifestations cliniques d'hypoglycémie à horaire post-prandial, une glycémie à jeun et un test d'hypoglycémie insulinique normaux et une hyperglycémie au glucose présentant une onde hypoglycémique secondaire très profonde et durable. Un simple régime comportant des repas fréquents riches en protéines et pauvres en hydrates de carbones suffit à l'améliorer.

L'hypoglycémie fonctionnelle idiopathique est un syndrome isolé par MAC QUARRIE. Elle se manifeste par des accès hypoglycémiques d'horaire variable. La glycémie à jeun est souvent basse, l'hyperglycémie au glucose présente une onde hypoglycémique intense et prolongée; une hypersensibilité à l'insuline est fréquente. C'est le diagnostic que l'on porte le plus souvent de-

vant une hypoglycémie infantile; il justifie la mise en pratique d'un test thérapeutique à l'A.C.T.H. Ce traitement doit amener une disparition rapide et durable de tous les signes, avec retour de la glycémie à un niveau normal. Il avait été prescrit dans les deux cas d'adénomes langerhansiens de l'enfant que nous rapportons; il n'avait pas été efficace et cette résistance à la thérapeutique avait fait poser l'indication opératoire.

Les hypoglycémies néo-natales sont trop diverses pour pouvoir être envisagées ici. Retenons qu'elles posent un problème important lorsqu'on les considère sous l'angle de l'hyperinsulinisme tumoral : tous les cas d'adénomes langerhansiens du nouveau-né publiés ont été des cas méconnus ayant entraîné la mort par hypoglycémie de façon extrêmement rapide.

Dans tous les cas d'hypoglycémie isolée chez l'adulte, et également dans certaines éventualités chez l'enfant il faut, dans des cas douteux, savoir pratiquer une intervention exploratrice à la recherche d'une tumeur langerhansienne lorsque les manifestations cliniques la justifie : la gravité d'évolution de l'hyperinsulinisme impose une telle attitude.

CHAPITRE IX

ÉVOLUTION ET TRAITEMENT

Les **modalités évolutives** des tumeurs langerhansiennes varient dans une certaine mesure d'un cas à l'autre. Nous avons rapporté des écarts considérables entre manifestations cliniques de début et apparition des premiers troubles graves. Si des intervalles de temps de cinq à huit ans témoignent de tumeurs à évolution clinique lente, celles-ci ne sont pas la majorité. Dans certains cas un coma mortel a mis fin en quelques semaines à une évolution véritablement foudroyante. En moyenne, c'est un ou deux ans après les premiers malaises que le tableau clinique et le risque de troubles séquellaires rendent nécessaire un geste thérapeutique efficace.

Pendant toute la durée de cette évolution, l'hyperinsulinisme va connaître des **POUSSÉES ÉVOLUTIVES** qui feront succéder aux signes mineurs les accidents neurologiques caractérisés, dont l'aboutissement est le coma. Dès l'apparition des premières pertes de conscience, le temps presse car le risque qu'elles font courir au malade est imprévisible. Même si le coma peut rester pendant plus ou moins longtemps accessible à la rééquilibration glucidique, il ouvre la voie aux **TROUBLES SÉQUELLAIRES DÉFINITIFS** dont l'évolution peut être en elle-même fatale. Aucun des malades que nous rapportons, et dont la grande majorité avait présenté des accidents comateux, n'avaient eu le temps avant l'intervention de constituer des lésions anatomiques irréversibles. Les guérisons qui ont été obtenues sont donc toutes des guérisons complètes.

Il ne semble pas que l'évolution des **CARCINOMES** suive des modalités évolutives particulières. Seuls les tumeurs inopérables

présentent en fin d'évolution une intensité des accidents hypoglycémiques particulièrement marquée, du fait sans doute de l'aggravation apportée au degré d'hyperinsulinisme par les métastases elles aussi sécrétantes. Notre observation n° 9 témoigne que, parmi les tumeurs malignes, il existe des carcinomes à évolution clinique relativement lente, alors même qu'anatomiquement ils sont représentés par des formes évoluées avec métastases et invasion lymphatique. Un fait important est à remarquer lors de l'évolution des tumeurs langerhansiennes malignes : leur extension anatomique ne retentit jamais sur l'évacuation biliaire avant que la gravité des accidents d'hyperinsulinisme amène l'issue fatale. D'importantes conséquences opératoires découlent de cette constatation maintes fois vérifiée, telle l'inutilité des anastomoses bilio-digestives palliatives.

Le traitement des tumeurs langerhansiennes hyperinsuliniques est uniquement chirurgical :

1) Tous les essais de thérapeutique médicale ont échoué.

L'ADMINISTRATION DE TRAITEMENTS DIÉTÉTIQUES comme traitement de fond de l'hyperinsulinisme est illusoire. Elle ne présente, nous l'avons déjà signalé, que des inconvénients; le régime hyperglucidique longtemps poursuivi amène à plus ou moins longue échéance à opérer des malades obèses chez qui les difficultés techniques se trouveront accrues et les suites opératoires compliquées.

La rééquilibration de la glycémie ne s'impose que dans deux cas précis : pour le traitement d'urgence des accidents comateux, et pour la préparation des malades à l'intervention.

Les ESSAIS THÉRAPEUTIQUES AVEC L'ALLOXANE ont tous été malheureux; ils n'ont jamais apporté d'amélioration à l'hyperinsulinisme, et comme l'ont remarqué BRUNSCHWIG et ALLEN, ils auraient plutôt tendance à aggraver l'évolution de la maladie en jouant un rôle toxique sur le parenchyme hépatique dont la fonction glycopexique devrait au contraire être à tout prix préservée.

Le traitement hyperglycémiant par les CORTICOIDES SURRÉNAUX ou par l'A.C.T.H. est rapidement inefficace dans l'hyperinsulinisme tumoral, puisque son échec peut être considéré comme un test thérapeutique en faveur de l'intervention. Il ne faut pas le poursuivre trop longtemps, et il faut savoir arrêter les traitements cortisoniques quelque temps avant l'opération et les remplacer si nécessaire par un traitement à l'A.C.T.H. pour ne pas courir le risque d'une défaillance surrénale comme celle qu'a présentée la malade de notre observation n° 6 et qui fut heureusement passagère.

La seule indication de ce traitement peut se présenter au cours de l'évolution de certains carcinomes inextirpables, dans lesquels il peut en une certaine mesure prolonger la survie.

II) Le traitement chirurgical.

Depuis la première guérison d'un hyperinsulinisme tumoral obtenue par GRAHAM en 1928, le traitement chirurgical des tumeurs langerhansiennes a été peu à peu codifié. Les publications de WHIPPLE en Amérique, de VON SAUERBRUCH en Allemagne en précisèrent les modalités avant 1940. Depuis, des chapitres ont été consacrés à son étude dans les traités de BRUNSCHWIG, de CATTEL, de LÉGER et BREHANT. Plus particulièrement, le traitement chirurgical de l'hyperinsulinisme en général a fait l'objet d'un ouvrage publié par nos Maîtres P. MALLET-GUY et P. MAILLET.

La tactique opératoire peut en effet connaître plusieurs modalités : excision de la tumeur, pancréatectomie partielle ou même subtotala, et la conduite à tenir ne peut être décidée qu'en cours d'intervention.

Les soins pré-opératoires consistent le plus souvent à assurer simplement une équilibration du taux de la glycémie. Il est cependant souhaitable d'interrompre les perfusions de sérum glycosé plusieurs heures avant l'intervention, afin de ne pas courir le risque de réactions hyperglycémiques parfois considérables dans les heures qui suivent l'ablation de la tumeur, et de permettre des dosages en cours d'intervention qui peuvent parfois donner des indications utiles.

La technique et les indications opératoires.

Le malade est placé en décubitus dorsal, avec cambrure dorso-lombaire qui rend plus accessible la région pancréatique. On opère sous anesthésie générale.

L'incision cutanée est différente suivant les opérateurs. L'incision médiane sus-ombilicale n'expose souvent la région que de façon insuffisante pour explorer à la fois toutes les portions du pancréas chez des malades souvent obèses. Les incisions transversales offrent l'inconvénient de sectionner à coup sûr les deux muscles grands droits, sans apporter toutefois le jour qu'on est en droit d'exiger d'une incision délabrante. Tous les malades dont nous rapportons les cas ont été opérés par incision de RIO-BRANCO. Dans certains cas précis, il s'est agi d'incision droite, mais souvent aussi il fut procédé à une incision gauche. Celle-ci est la plus logique, les tumeurs prédominant comme nous l'avons vu dans la queue et le corps de la glande; elle expose suffisamment la portion céphalique pour permettre l'ablation des tumeurs apparentes; enfin un débridement à droite est toujours possible si le jour s'avère insuffisant dans le cas d'une tumeur profondément enfouie dans la tête pancréatique.



Fig. 7. — Adénome langerhansien kystique
(observation n° 4).

Le temps exploratoire est essentiel. Après effondrement du ligament gastro-colique, la face antérieure de la glande est mise à jour. Elle est inspectée soigneusement, à la recherche d'une saillie ou d'une tache rosâtre ou violacée apparente à travers le feuillet péritonéal, et qui tranche sur la couleur jaunâtre du parenchyme avoisinant. Les bord supérieur ou inférieur peuvent dessiner en un point un relief anormal. Parfois on a pu déjà à ce moment repérer la tumeur (fig. 7).

Dans les autres cas, il faut poursuivre l'exploration, en commençant par la portion caudale. L'incision du péritoine le long du bord inférieur de la glande suivie de décollement pancréatique permet de rechercher la tumeur par palpation minutieuse entre le pouce et l'index. Si nécessaire, un décollement duodéno-pancréatique systématique permettra une manœuvre analogue, explorant une partie importante de la portion céphalique. Il ne faut pas négliger le processus uncinatus : notre observation n° 8 illustre la difficulté à y mettre en évidence une tumeur de volume appréciable.

Cette exploration totale du pancréas est théoriquement nécessaire, même si un adénome a déjà été trouvé, en raison de l'existence de tumeurs multiples. En réalité, lorsque la tumeur est repérée on peut dans certains cas négliger cette manœuvre qui n'est pas sans gravité chez des malades obèses.



Fig. 8. — Ablation d'un adénome langerhansien pédiculé (observation n° 5).

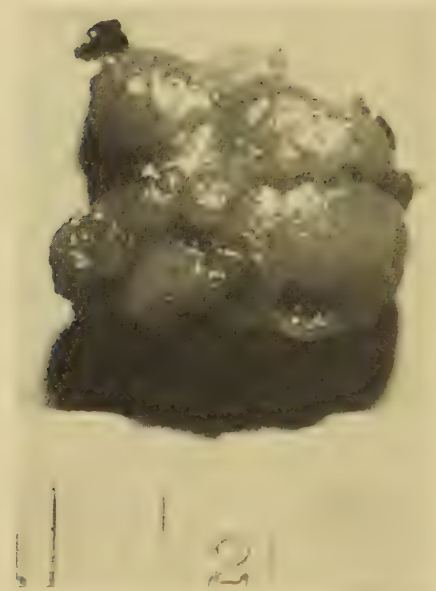


Fig. 9. — Adénome langerhansien
pédiculé. Pièce opératoire (observation n° 5).

A la suite de ce temps exploratoire, deux éventualités peuvent se présenter.

La tumeur est repérée. S'il s'agit d'un adénome de petit volume, on pratique son ablation. Celle-ci peut être particulièrement facile lorsqu'on est en présence d'une tumeur pédiculée, comme dans notre observation n° 5 (fig. 8 et 9). Mais le plus souvent, il faut recourir à l'énucléation d'un adénome plus ou moins profondément enchâssé dans l'épaisseur du parenchyme pancréatique. Le clivage est le plus souvent facile, permettant de respecter le tissu sain avoisinant. La tumeur reçoit des pédicules vasculaires parfois multiples qui seront liés séparément. Après l'excision, une inspection soigneuse des parois de la cavité contrôle s'il n'existe pas une hémorragie résiduelle ou un écoulement de liquide pancréatique résultant de l'effraction accidentelle d'un canalicule exocrine; en ce cas un drainage sera indiqué.

S'il s'agit d'une tumeur de volume important, ce peut être un gros adénome, mais le plus souvent on suspectera un carcinome langerhansien. Si l'exploration n'a pas montré de métastase hépa-

tique évidente ou d'essaimage lymphatique lointain, il faut ici aussi tenter d'enucléer la tumeur dans tous les cas où, de par son siège, son ablation nécessiterait une pancréatectomie totale. Le clivage des tumeurs malignes reste longtemps possible, et on peut procéder si nécessaire à l'ablation séparée des nodules lymphatiques qui peuvent les entourer. Dans les cas où une durée de survie suffisante pour avoir valeur de guérison a été observée après ablation d'un carcinome langerhansien, hyperinsulinique, ceux de NADAL, de HANSON et de notre observation n° 10, l'opération effectuée a toujours été non pas une pancréatectomie totale mais une résection limitée de la tumeur, avec en plus, dans le cas de HANSON, l'ablation de deux nodules ganglionnaires voisins dans lesquels l'examen histologique retrouva la trace d'éléments langerhansiens.

La tumeur n'est pas repérée. Après exploration des zones où peuvent siéger des fragments ectopiques de tissu langerhansien, on est en droit d'avoir recours à la PANCRÉATECTOMIE. Les arguments respectifs en faveur de la pancréatectomie totale d'emblée et en faveur de l'hémi-pancréatectomie ont été exposés en détail à différentes reprises, et notamment dans les publications de BECKER et de VOOSCHULTE.

LA PANCRÉATECTOMIE TOTALE en un seul temps ne connaît plus guère de défenseurs. Certains auteurs américains l'ont pendant longtemps prônée : ils pratiquaient d'abord une pancréatectomie gauche, et un anatomo-pathologiste procédait à la recherche immédiate de la tumeur dans la pièce opératoire. Si cette recherche s'avérait négative, ils avaient recours dans le même temps opératoire au geste complémentaire qui rendait la pancréatectomie totale. Cette position, comme l'a très bien souligné encore récemment REMINE est excessive; il vaut mieux, après avoir pratiqué la pancréatectomie gauche, remettre l'ablation de la portion céphalique, si elle s'avère nécessaire, à un second temps; ce délai permet d'une part une recherche minutieuse de la tumeur dans la pièce opératoire, d'autre part l'appréciation de l'effet que l'intervention peut faire sentir sur les manifestations cliniques et biologiques de l'hyperinsulinisme. Si celui-ci est amélioré par l'opération et si cette amélioration persiste après quelques mois il n'est pas nécessaire de réintervenir; si l'amélioration

est imperceptible ou temporaire, alors seulement on pourra recourir à la pratique secondaire d'une PANCRÉATECTOMIE SUB-TOTALE.

LA PANCRÉATECTOMIE GAUCHE reste donc l'opération de choix dans les cas où la tumeur n'a pas été repérée. Nous n'en rappellerons pas en détail la technique, sauf pour souligner qu'elle doit être poursuivie jusqu'au niveau des vaisseaux mésentériques pour emporter le corps et la queue de la glande. Dans les deux de nos cas où elle a été pratiquée parce que la localisation de la tumeur avait été impossible, elle a permis de découvrir l'adénome à la section de la pièce opératoire et elle a été suivie de guérison de l'hyperinsulinisme. Même lorsque la tumeur n'est pas trouvée dans la portion enlevée du parenchyme pancréatique, il faut juger de l'évolution clinique et biologique à la suite de l'intervention. Si elle est améliorée de façon importante et durable, on peut considérer soit qu'une tumeur sécrétante minuscule est passée inaperçue à l'examen de la pièce opératoire, soit qu'il s'agissait d'un hyperinsulinisme par hyperfonctionnement des îlots de Langerhans sur lequel l'opération a agi comme une pancréatectomie de réduction. Dans ces deux cas, l'observation de la glycémie pendant les 30 minutes qui suivent l'ablation de la pièce peut souvent donner des indications immédiates sur l'efficacité du geste accompli; la cure de l'hyperinsulinisme se traduit en effet très souvent par une élévation rapide du taux du glucose sanguin; cette pratique peut également être valable lorsqu'on a procédé à l'ablation d'une tumeur repérée et que l'on veut s'assurer qu'elle était unique. La pancréatectomie gauche trouve encore son indication dans les cas où une tumeur volumineuse et suspecte, comme dans notre observation n° 10, envahit la portion caudale de la glande : elle permet l'ablation en bloc de cette tumeur, des éléments lymphatiques et du parenchyme pancréatique avoisinant.

LA FERMETURE sera TOTALE dans la majorité des cas où la simple énucléation d'un adénome aura été effectuée. La pratique d'un DRAINAGE peut être justifiée dans les cas de pancréatectomie partielle ou d'énucléation d'une tumeur volumineuse ou de clivage difficile. Le drain est amené au contact de la suture de la tranche de pancréatectomie ou à proximité du lit de l'adénome en laissant subsister un orifice lors de la fermeture du ligament gastro-colique.

Les suites opératoires.

Les suites immédiates doivent être marquées par le souci de maintenir le glucose sanguin à un taux sensiblement normal. Des dosages sont pratiqués toutes les heures pendant les 10 premières heures, toutes les deux heures ensuite. Après 24 heures, quatre dosages par jour suffisent dans la majorité des cas. On observe toujours une élévation de la glycémie qui, dans nos observations, atteint son maximum 10 à 15 heures après l'ablation de la tumeur. Elle témoigne de l'efficacité de l'intervention. Lorsque le taux dépasse 2,50 g., on est en droit d'entreprendre une correction par administration d'insuline en perfusion intra-veineuse continue, avec du sérum glucosé isotonique. Le plus souvent ce traitement devient inutile au bout de 48 à 72 heures. Le seul cas de DIABÈTE durable que nous ayons observé concerne notre observation n° 8, où il s'agissait d'une réintervention ayant réalisé une pancréatectomie subtotale.

LES COMPLICATIONS POST-OPÉRATOIRES signalées dans la plupart des publications prennent la forme de manifestations pulmonaires ou péritonéales, ou de phénomènes divers groupés sous l'étiquette de choc opératoire. Ces complications amènent la mort dans des proportions qui varient suivant les statistiques considérées, allant de 8 à 20 % des cas traités.

Une éventualité s'est présentée une fois, qui concerne notre observation n° 7; après l'ablation de l'adénome par énucléation et des suites opératoires immédiates simples, alors que l'hyperinsulinisme était définitivement guéri, le malade a été revu au bout de deux mois porteur d'un pseudo-kyste pancréatique; une réintervention a permis sa guérison rapide par simple drainage.

Malgré l'obésité de la grande majorité des malades il n'a pas été noté de complications pariétales.

Résultats.

Parmi les onze malades que nous rapportons, huit étaient porteurs d' **adénomes** : cinq interventions ont consisté en une énucléation de la tumeur et deux ont comporté une pancréatectomie gauche; dans ces deux derniers cas, l'adénome a été trouvé en pratiquant des coupes sérieées des pièces opératoires. Le dernier cas concernait une fillette qui avait autrefois subi une résection pancréatique partielle sans que l'on puisse mettre en évidence de

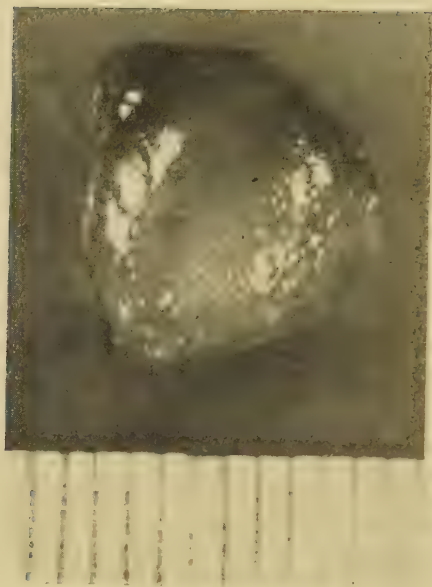


Fig. 10. — Adénome langerhansien.
Pièce opératoire (observation n° 8).

tumeur; la seconde opération fut une pancréatectomie subtotale qui emporta l'adénome dissimulé au sein du processus uncinatus et qui amena la guérison de l'enfant.

Après ces interventions pour adénomes hyperinsuliniques, on observa deux décès, l'un par embolie pulmonaire survenue au 8^e jour, l'autre par complication respiratoire infectieuse aiguë rebelle à toute thérapeutique chez un malade en mauvais état et présentant un degré considérable d'obésité. Dans les six autres cas, les guérisons ont été totales et définitives.

Les laparotomies découvrirent trois **carcinomes** langerhansiens, elles restèrent exploratrices dans deux cas où le degré d'envahissement lymphatique et les métastases ne permirent pas de geste efficace. Une tumeur maligne fut excisée par résection du corps et de la queue du pancréas. Cette intervention fut suivie de succès : les manifestations d'hypoglycémie ont disparu et actuellement, quatre ans et demi après l'intervention, la réapparition d'un diabète préexistant à l'opération est un sûr témoin de l'absence de récurrence.

CONCLUSIONS

L'étude de onze observations de tumeurs langerhansiennes hyperinsuliniques permet de retrouver certaines données classiques, telle la très grande fréquence des adénomes par rapport aux carcinomes. Mais elle attire aussi l'attention sur quelques éventualités particulières, notamment les **adénomes de l'enfance** et les **tumeurs kystiques**.

Les **manifestations cliniques** sont au début polymorphes, mais évoluent plus ou moins rapidement vers des accidents neurologiques ou psychiques de gravité toujours accrue.

Le **diagnostic** doit être précoce pour prévenir l'apparition de déficits neurologiques irréversibles ou la survenue d'un coma parfois rebelle à toute thérapeutique. Ce diagnostic s'appuie à la fois sur l'aspect clinique et sur les résultats concordants d'une ou de plusieurs épreuves biologiques : il n'existe pas d'examen de laboratoire permettant d'affirmer sans discussion l'existence d'un hyperinsulinisme.

Le **traitement** des tumeurs langerhansiennes hyperinsuliniques est uniquement chirurgical. Lorsque la tumeur est facilement repérable, on procède à son énucléation. Lorsque l'exploration du tissu pancréatique ne révèle pas de tumeur, il faut alors pratiquer une pancréatectomie gauche. Dans les deux cas où cette intervention a été effectuée chez les malades que nous rappor-

tons, elle a permis de mettre en évidence un adénome à la coupe de la pièce opératoire.

L'excision d'un carcinome langerhansien a été suivie d'une guérison qui est maintenue après plus de quatre ans sans aucune présomption actuelle de récidence.

Vu et approuvé :
Le Doyen,
H. HERMANN.

Le Président de la Thèse,
P. MALLET-GUY.

Vu et Permis d'imprimer.
LYON, le 25 Avril 1962

Le Recteur, Président du Conseil de l'Université,
P. LOUIS

BIBLIOGRAPHIE

- AIRD I. — Tumors of the pancreatic islets, insuloma, nesidioblastoma. XIII Congrès Soc. Intern. Chir., 401, New-Orléans, 1949.
- ARNOZAN X. et VAILLARD L. — Contribution à l'étude du pancréas du lapin; lésions provoquées par la ligature du canal de Wirsung. Arch. de Physio. Norm. et Path., 3 : 287, 1884.
- AUBERTIN E. et TRINQUIER E. — Etude comparative des aires d'hypoglycémies déterminées par injections intra-veineuse et sous-cutanée d'insuline. C.R. Soc. Biol. Bordeaux, 110 : 968, 1932.
- AUBERTIN E. et DE LACHAUD A. — Utilisation de la courbe d'hypoglycémie provoquée en vue de l'exploration fonctionnelle du foie. Gaz. Hôp., 110 : 1421, 1937.
- BAIRD W. et BORNSTEIN J. — Assay of insulin like activity in the plasma of normal and diabetic human subjects. J. Endocr., 19 : 74, 1959.
- BALLINGER J. — Hypoglycemia from metastasizing insular carcinoma of aberrant pancreatic tissue in the liver. Arch. Path., 32 : 277, 1941.
- BANTING F.G. et BEST C.H. — The internal secretion of the pancreas. Journ. Lab. Clin. Med., 7 : 251 et 464, 1922.
- BARBOSA J.J., DOCKERTY M.B. et WAUGH J.M. — Pancreatic heterotopia. Surg. Gyn. Obst., 82 : 527, 1946.
- BARGMANN W. — Zur Histologie des Inseladenoms. Zeits. f. Zellforsch. u. mikro. Anat., 29 : 562, 1939.
- BARRIS R.W. — Hyperinsulinism associated with neuromuscular disorders. Ann. of Int. Med., 38 : 124, 1953.
- BAUMEL J. et SERRE H. — Hypoglycémie chronique spontanée. Rev. Méd. Chir. Mal. du Foie, 16 : 133, 1943.
- BAYER J.M. — Beitrag zur Histologie und Histogenese der Inselzellgeschwülste. Virch. Arch., 325 : 327, 1954.
- BECKER W.H. — Über die pathologisch-anatomischen Veränderungen bei dem Hyperinsulinismus und ihre chirurgische Bedeutung. Langenbeck's Arch. f. Klin. Chir., 261 : 251, 1948.
- BECKER W.H. — Indikationstellung zur Pankreasresection und Pankreatectomie bei nicht affindbarem Inseladenom. Zent. f. Chir., 23 : 984, 1952.

- BECKER W.H. — Über die Einwirkung des Hyperinsulinismus auf die Langerhans'schen Inseln. Arch. Klin. Chir., 275 : 337, 1953.
- BENOIST F., RATHERY M. et HERAUD G. — Conséquences cardiaques des états d'hypoglycémie. Presse Méd., 68 : 1167, 1960.
- BENSLEY R.R. — Studies on the pancreas of the guinea pig. Am. J. Anat., 12 : 297, 1911.
- BENSLEY R.R. — Structure and relationships of islets of Langerhans; criteria of histological control in experiments on the pancreas. Harvey Lect., 19 : 250, 1915.
- BERGER H. — Kyste pancréatique avec hyperinsulinisme. Bruns, Beitr. Klin. Chir., 2 : 240, 1952.
- BERNARD J.C., BERTEIN J., DION R. et DELPLANQUE J. — Un cas d'insulome malin. Etude des facteurs déterminants des comas. Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 72 (31-33) 1077, 7-21 déc. 1956.
- BERNARD J., MORAS P., MENIN Y. et JOUANY J.M. — Essai de dosage des corps hyper et hypoglycémiant dans le sang d'un sujet atteint d'insulinisme malin. Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 31 : 1083, 1956.
- BERNHEIM M., FRANÇOIS R., SACREZ R., MALLET-GUY P., FÉROLDI J., GERMAIN D., SHERRER M., Mme RUITON et PRADON M. — Hypoglycémie par adénome pancréatique chez une fillette de 8 ans. Intervention, guérison. Pédiatrie, t. 16, n° 6, 339, 1961.
- BERNHEIM M., LARBRE F., FRANÇOIS R., GILLY R. et PRADON M. — Hypoglycémie mortelle par adénome des îlots de Langerhans du pancréas chez le nouveau-né. Pédiatrie, t. 16, n° 6, 631, 1961.
- BICKEL G. — Hypoglycémie à forme abdominale. Soc. Gastroent. Paris, juillet 1934.
- BICKEL G., MORZER J.J. et JUNET R. — Diabète avec dénutrition grave : disparition de la glycosurie et atténuation de l'hyperglycémie à la suite du développement d'un carcinome insulaire du pancréas. Bull. Mém. Soc. Hôp. Paris, 51 : 12, 1935.
- BICKEL G. — Etude des tests dans les différents types d'hyperinsulinisme. Arch. Mal. App. Dig. Nutr., 9 : 951, 1940.
- BIELSCHOWSKY F. — Zur Klinik und Pathologie der Spontanhypoglykämie. Klin. Woch., 11 : 1492, 1932.
- BLACK K. — Tumours of the pancreas, with particular reference to spontaneous hypoglycaemia. Practitioner, 1035 : 264, 1954.
- BLOOM W.A. — A new type of granular cell in the islets of Langerhans of man. Anat. Rec., 49 : 363, 1931.

- BONNEAU M. — Cancers des îlots de Langerhans. Thèse Bordeaux, 1956, N° 67.
- BORNSTEIN J. et LAWRENCE R.D. — Plasma insulin in human diabetes mellitus. *Brit. Med. J.*, 2 : 1541, 1951.
- BOUDIN G., BERTRAND I., LÉGER L., CASTAIGNE P. et SABOURAUD O. — Hyperinsulinisme par adénome des îlots de Langerhans. Adénectomie. *Presse Méd.*, 38 : 694, 1950.
- BOUDIN G., CASTAIGNE P. et SABOURAUD O. — Hyperinsulinie par adénome langerhansien. Considérations sur le mécanisme physiopathologique de l'hypoglycémie. *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 66 : 837, 1950.
- BOUDIN G., LÉGER L., CANIVEI J., LAURAS A. et LABET R. — Adénome langerhansien révélé par une encéphalopathie hypoglycémique. *Bull. Mém. Soc. Hôp. Paris*, 30 : 1001, 1959.
- BOUDIN G., LAURAS A. et LABET R. — Les encéphalopathies des hypoglycémies spontanées. (Revue de 37 cas). *Presse Méd.*, 68 : 270 et 321, 1960.
- BOULIN R., MALLET R. et ULLMANN. — Les accidents nerveux permanents de l'hyperinsulinisme. *Presse Méd.*, 20 : 255, 1945.
- BOULIN R. — Les états hypoglycémiques. *Encycl. Méd. Chir.*, 1946.
- BREIDAHN H.D., PRIESTLEY J.T. et RYNEARSON E.H. — Hyperinsulinism: surgical aspects and results. *Ann. Surg.*, 142 : 698, 1955.
- BROCQ P., GARCIN R., FEYEL P. et GODLEWSKI S. — Hypoglycémie chronique spontanée avec accidents comateux répétés. *Mém. Acad. Chir.*, 71 : 53, 1945.
- BROCQ P., GARCIN R., GUEULETTE R., FEYEL P. et GODLEWSKI S. — Hypoglycémie spontanée par adénome langerhansien. *Mém. Acad. Chir.*, 74 : 693, nov. 1948.
- BRUNSCHWIG A. — Surgery of pancreatic tumors. C.V. Mosby Co, édit., St-Louis, 1942.
- BURGER M. — La signification clinique du principe pancréatique hyperglycémiant. *Klin. Woch.*, 10 : 350, 1931.
- CADILHAC J., RIBSTEIN M. et JEAN R. — Electroencéphalographie et troubles métaboliques. *Revue neurologique*, 100 : 270, 1959.
- CAMMIDGE P.J. — L'hypoglycémie chronique. *Brit. Med. Jour.*, 3617 : 818, 1930.
- CAMPBELL W.R. et FLETCHER A.A. — The blood sugar following insulin administration and the symptoms-complex of hypoglycemia. *J. Met. Res.*, 2 : 637, 1922.

- CAMPBELL W.R., GRAHAM R.E. et ROBINSON W.L. — Islet cell tumors of the pancreas. *Am. J. Med. Sci.*, 198 : 445, 1939.
- CARR A.D., PARKER R., GROVE E., FISHER A.O. et LARIMORE S.W. — Hyperinsulinisme par adénome à cellules B du pancréas; opération et guérison. *J.A.M.A. XCVI*, 17 : 1363, 1931.
- CARROL W.C. Hyperinsulinism with resection of the pancreas. *Minn. Med.*, 20 : 229, 1935.
- CATTEL R.B. et WARREN K.W. — *Surgery of the pancreas*. Chap. 7. W.B. Saunders, édit., Philadelphia, 1953.
- CECIL R.L. — Concerning adenomata originating from the islands of Langerhans. *Journ. Exper. Med.*, 13 : 595, 1911.
- CHAPAL J., PASSOUANT P., JEAN R., CADILHAC J. et RIBSTEIN R. — Electroencéphalographie et troubles du métabolisme des hydrates de carbone. Problèmes de Pédiatrie, Karger, édit., Bale. New-York, 4 : 569, 1959.
- CHIEFFI A. — Particolare sindrome ipoglicemica in lattente con ipertrofia timica. *Riv. Cli. Ped.*, 40 : 401, 1942.
- COLLER F.A. et JACKSON H.C. — Surgical aspects of hypoglycemia associated with damage to the liver. *J.A.M.A.*, 112 : 128, 1939.
- CONARD V., BASTENIE T.A. et FRANKSON J.R.M. — Régulation endocrinienne de la glycémie. Cahier du Coll. de Méd. des Hôp. de Paris, 7 : 425, 1960.
- CONARD V., FRANKSON J.R.M., BASTENIE P.A., KESTENS J. et KOVACS L. — Etude critique du triangle d'hyperglycémie intra-veineux chez l'homme normal et détermination d'un coefficient d'assimilation glucidique. *Arch. Internat. Pharmacodynam.*, 93 : 277, 1953.
- CONN J.W. — Interpretation of the glucose tolerance test. *Am. J. Med. Sci.*, 199 : 555, 1940.
- CONN J.W. — The spontaneous hypoglycemia. *J.A.M.A.*, 115 : 1669, 1940.
- CONN J.W. — The diagnosis and management of spontaneous hypoglycemia. *J.A.M.A.*, 134 : 130, 1947.
- CONN J.W. et SELTZER H.S. — Spontaneous hypoglycemia. *Am. J. Med.*, 19 : 460, 1955.
- CONN J. et STERN E. — Le métabolisme dans l'hyperinsulinisme organique. *Arch. Internal Med.*, 68 : 876 et 1105, 1941.
- CORI C.F. — Influence of hormones on enzymatic reactions. 1^{er} Internat. Congress Biochemistry, 1949.

- CRAIN E.L. Jr, THORN G.W. et MOORE F. — Acromegaly with coexisting insulinomas; a case report. *Proc. Am. Diabetes*, 9 : 373, 1949.
- CRAIN E.L. Jr, et THORN G.W. — Functioning pancreatic islet cell adenomas. A review of the literature and presentation of two new differential test. *Medicine*, 28 : 427, 1949.
- DECHAUME J., VACHON A., BLONDET P., SCHOTT B. et BUFFARD P. — Grande hypoglycémie par adénome pancréatique. *Lyon Chir.*, 11 : 20, 1948.
- DIAMARE V. — Studi comparativi sulle isole di Langerhans del pancreas. *J. Intern. Anat.*, 16 : 155, 1899.
- DRAGSTEDT L.R., VAN PROHASKA J. et HARMS H.P. — Observations on a substance in pancreas (a fat metabolizing hormon) which permits survival and prevents liver changes in depancreatized dogs. *Am. J. Physio.*, 117 : 175, 1936.
- DUFF G.L. et MURRAY E.G.D. — The pathology of islet cell tumors of the pancreas. *Prog. Med. Sci.*, 207 : 437, 1942.
- DUN D.F., FRIEDMANN B., MASS A.R., REICHARD G.A. et WEINHOUS S. — Effects of insulin on blood glucose entry et removal rates in normal dogs. *J. Biol. Chem.*, 225 : 225, 1957.
- DUNCAN G.G. — Spontaneous hypoglycemia. In *Diseases of Metabolism*. Saunders édit., Philadelphie, 1959.
- ESKELUND V. — Metastasing insulomas with hormonal activity. *Acta. Path. Micro. Scand.*, 33 : 113, 1953.
- EVANS R.W. — Histological appearance of tumors. Edit. Livingstone Ltd. Edimburg et London, 1956.
- FAJANS S.F. et CONN J.W. — An intraveinuous test as an adjunct in the diagnosis of the functioning pancreatic islet cell adenoma. *J. Lab. Clin. Med.*, 54 : 811, 1959.
- FAJANS S.F., SCHNEIDER J.M., SCHTEINGART D.E. et CONN J.W. — The diagnoctic value of sodium tolbutamide in hypoglycemic states. *J. Clin. Endocr. Metab.*, 21 : 371, 1961.
- FALTA W. — Obésité et sécrétion interne du pancréas. *Wiener Klin. Woch.*, 93, 1928.
- FELDMAN M., WEINBERG T. et FELDMAN M. — Islet cell tumors of the pancreas. *Am. J. Gastroenter.*, 22 : 320, 1954.
- FERNER H. — Zur cytologie und inkretorischen Funktion der Inseladenome. *Virch. Arch.*, 320 : 277, 1951.
- FERNER H. — Das Inselsystem des Pankreas. Edit. Georg Thieme, Stuttgart, 1952.

- FEYRTER F. — Über das Inselorgan des Menschen. *Erg. Path.*, 36 : 3, 1943.
- FINNEY J.M.T. et FINNEY J.M.T. Jr. — Resections of the pancreas. *Ann. Surg.*, 88 : 584, 1928.
- FLANAGAN G.C., SCHWARTZ T.B. et RYAN W.G. — Studies on patients with islet cell tumor, including the phenomenon of leucine-induced accentuation of hypoglycemia. *J. of Clin. Endocr. Metab.*, 21 : 401, 1961.
- FONTAINE R., WEILL J. et MANDEL P. — Contribution à la chirurgie du pancréas endocrine. A propos de deux cas d'hyperinsulinie, traités l'un par pancréatectomie subtotale, l'autre par l'ablation de trois tumeurs langerhansiennes. *Bulletin Méd.*, 64-1 : 1, 1950.
- FOSTER G.L. — Comparaison de la concentration du sucre sanguin dans le sang veineux et dans le sang digital. *Jour. of Biol. Chem.*, 55 : 557, 1927.
- FRANK H. — Spontanhypoglykämie. *Münchn. Med. Woch.*, 82 : 1829, 1935.
- FRANTZ V.K. — Tumors of islet cells with hyperinsulinism, benign, malignant and questionable. *Ann. Surg.*, 112 : 161, 1940.
- FRANTZ V.K. — Adenomatosis of islet cells with hyperinsulinism. *Ann. Surg.*, 119 : 824, 1944.
- FRANTZ V.K. — Tumors of the pancreas. *Armed Forces Institute of pathologie*.
- FRASER R., MACLAY W.S. et MANN S.A. — Hyperinsulinism due to pancreatic cell adenoma. *Quart. J. Med.*, 7 : 115, 1938.
- FRAWLEY T.F., KISTLER H. et SHELLEY T. — Effects of anti-inflammatory steroids on carbohydrate metabolism, with emphasis on hypoglycemic and diabetic states. *Ann. New-York Acad. Sc.*, 82 : 868, 1959.
- GELDRICH J. — Über einen unter dem Bild der Säuglingstoxikose aufgetretenen Fall von Hyperinsulinismus. *Mschr. Kind.*, 81 : 29, 1939.
- GELLHORN E., FELDMAN J. et ALLEN A. — Assay of insulin on hypophysectomised adreno-demedullated rats. *Endoc.*, 29 : 137, 1941.
- GEMMIL C.L. — The effect of insulin on the glycogen content of isolated muscles. *Bull. John Hopkins Hosp.*, 66 : 232, 1940.
- GEPTS M. — A propos des tumeurs des îlots de Langerhans. *Bruxelles Méd.*, 35 : 1113, 1955.
- GIBBS F.A., WILLIAMS D. et GIBBS E.L. — Modification of cortical frequency spectrum by changes in CO₂, blood sugar and oxygen. *J. Neuro Phys.*, 3 : 49, 1940.
- GIBSON et LARRIMER. — Spontaneous hypoglycemia in DUNCAN G.G. *Diseases of metabolism*, chap. 12. W.B. Saunders et Co, Philadelphia, 1924.

- GILLOT R. — Les hypokycémies par adénomatoses diffuses. A propos de 4 cas opérés. Thèse, Paris, 1959.
- GITTLER R.D., ZUCKER G., EISINGER R. et STOLLER N. — Amelioration for diabete mellitus by an insulinoma. New England Jour. Med., 258 : 932, 1958.
- GOMORI G. — Observation with differential staines of human islet of Langerhans. Am. Jour. of Path., 17 : 395, 1941.
- GOOD L.P. — The origine and growth of adenoma of the islands of Langerhans. Surgery, 18 : 159, 1945.
- GOZZANO M. — Alterazioni istologiche del sistema nervoso nell'intossicazione da insulina. Boll. Soc. Ital. Biol. Sper., 4 : 73, 1929.
- GRAHAM R.R., rapporté par HOWLAND G., CAMPBELL W.R., MALTBY E.J. et ROBINSON W.L. — Dysinsulinism; convulsions et coma due to islet cell tumor of the pancreas, with operation et cure. J.A.M.A. 93 : 674, 1929.
- GRAHAM E.A. et HARTMAN A.F. — Subtotal resection of the pancreas for hypoglycemia. Surg. Gyn. Obst., 59 : 474, 1934.
- GROEN J., KAMMINGA C.E., WILLEBRANDS A.F. et BLICKMAN J.R. — Evidence for the presence of insulin in blood serum. A method for an approximate determination of the insulin content of blood. J. Clin. Invest., 31 : 97, 1952.
- GRUT A. — Modifications électrocardiographiques après insuline. Zeitschr. F. Kreislaufforschung., 33 : 137, 1941.
- HAARSTAD J. — Hormone producing insulinoma in diabetes mellitus. Acta. Med. Scand., 159 : 1247, 1957.
- HANSON J.S. — Hypoglycemia associated with pancreatic islet cell tumors. Am. J. of Med., 28 : 468, 1960.
- HARNAPP G.O. — Hyperinsulinismus. Deut. Med. Wschr., LXII, 21 : 840, 1936.
- HARRIS S. — Hyperinsulinism and dysinsulinism. J.A.M.A., 83 : 729, 1924.
- HARTMANN A.F. — Hyperinsulinism and hypoglycemia in infants and children. J. Iowa M. Ass., 28 : 1, 1938.
- HARTMANN A.F., WOHLTMANN H.J., HOLOWACK J. et CALDWELL B.M. — Studies on hypoglycemia. J. of Ped., 56 : 211, 1960.
- HEBERDEN P. et FRIEDLANDER F. — Hypoglycemic coma. Arch. Dis. Child., 30 : 372, 1955.
- HELLSTROM J. — Some observations based on six cases of hyperinsulinism treated operatively. Acta. Chir. Scand., 103 : 120, 1952.

- HENSLER L. et HARTMANN H. — Diabete mellitus kompensiert durch B Zelladenome des Pankreas. *Schweiz. Med. Woch.*, 86 : 630, 1956.
- HERMANN S.F. et GIUS J.A. — Hyperinsulinism associated with calcified tumor of pancreas with surgical cure. *J.A.M.A.*, 108 : 1402, 1937.
- HIMWITCH H.E., FROSTING J.P., FAZEKAS J.F. et HADIDIAN Z. — The mecanism of the symptoms of insulin hypoglycemia. *Am. J. Psych.*, 96 : 371, 1939.
- HIMWITCH W.A. et SULLIVAN W.T. — Chemical constituents of brain as affected by insulin hypoglycemia. convulsions and fever. *J. of Nerv. et Mental Dis.*, 124 : 21, 1956.
- HOLMAN E., WOOD D.A. et STOCKTON A. — Unusual cases of hyperinsulinism and hypoglycemia. *Arch. Surg.*, 47 : 165, 1943.
- HOWARD J., MOSS W.H. et RHOADS J.E. — Hyperinsulinism and islet cell tumors of the pancreas. *Surgery Gyn. et Obst.*, 90 : 417, 1950.
- HOWARD J. — Differential diagnosis and trerapy of spontaneous hypoglycemia. *V.A. Tech. Bull.*, 10 : 108, 1955.
- HUGETT A.S.G. et NIXON D.A. — Enzymatic determination of blood glucose. *Biochem. J.*, 66 : 12, 1957.
- HULTQUIST G.T. — On the occurence of silvercells in islet tumors and in the pancreas in cases of islet tumors. *Gastroenterology*, 71 : 193, 1946.
- HUREZ A., BEDOUELLE J., DEBRAY H., LE BRAS A. et HALLE B. — Carcinome langerhansien avec manifestations sévères chez un enfant de 9 ans, pancréatectomie partielle. *Arch. Franc. de Pédiatrie* 18, n° 5, 625, mai 1961.
- ISAJI M. — Über Inselzelladenome und Inselzellcarcinome der Bauchspeicheldrüse. *Frankf. Zschr. Path.*, 53, 178, 1939.
- JANOWITZ H.D. et CROHN B.B. — Hyperinsulinism and duodenal ulcer : a rare clinical combination. *Gastroenterology*, 17 : 578, 1951.
- JIRASEK A.J., POSTRANECKY O. et HENNER K. — Opération de l'hyperinsulinisme avec hypoglycémie causée par un adénome des îlots de Langerhans. Guérison. *Mém. Acad. Chir.*, 62 : 584, 1936.
- KALBFLEISCH H.H. — Adenome inkretorischer Drüsen bei Hypoglykämie. *Frankt. Zschr. f. Path.*, 50 : 462, 1937.
- KATSCH G. — Regulation processus in pernicious hyperinsulinism. *Acta Neuro. Veget.*, 9 : 118, 1954.
- KELLY J. — Diagnostic of islet cell tumours of the pancreas. *Lancet*, 6924 : 668, 1956.

- KEPLER E.J. et MOERSCH F.R. — The psychiatric manifestations on hypoglycemia. *Am. J. Psych.*, 94 : 89, 1934.
- KIMBALL C.P. et MURLIN J.R. — Aqueous extracts of pancreas. Some precipitation reactions of insulin. *J. Bio. Chem.*, 58, 337, 1923.
- KOCH K. — Ein Adenom aus Inselzellen im Pankreas eines Nichtdiabetikers. *Arch. f. Path. Anat. u. Phys.*, 216 : 25, 1914.
- KORNFELD P. — Spontaneous hypoglycemia. *J. Mt. Sinai Hosp.*, 21 : 321, 1955.
- KÜHNE W. et LEA A.S. — Beobachtungen über die Absonderung des Pankreas. *Unters. Physiol. Inst. Heidelberg.*, 2 : 448, 1882.
- LABBE M. — Le diagnostic du coma hypoglycémique. *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 503, 23 mars 1928.
- LABBE M., BRULE M. et LENEGRE. — Hypoglycémie à symptomatologie digestive. *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 101, 1932.
- LAFON R., BILLET M. et BILLET B. — Modifications des électrolytes et œdème cérébral au cours du coma insulinaire. *Montpellier Méd.*, 46 : 292, 1954.
- LAGUESSE E. — Sur la formation des îlots de Langerhans dans le pancréas. *Compt. Rend. Soc. Biol.*, 5 : 819, 1893.
- LAIDLAW G.F. — Nesidioblastoma, tumor of islet of pancreas. *Am. J. Path.*, 14 : 125, 1938.
- LANE M.A. — The cytological characters of the areas of Langerhans. *Am. J. Anat.*, 7 : 409, 1907.
- LANGERHANS P. — Beiträge zur mikroskopischen Anatomie der Bauchspeicheldrüse. Inaugural Dissertation, Berlin 1869, G. Lange.
- LECOMTE R.M. — Adenomata of the islands of Langerhans. *Jour. Med. Res.*, 29 : 251, 1913.
- LÉGER L. et BREHANT J. — Chirurgie du pancréas. Masson, édit., Paris, 1956.
- LÉGER L., PREMONT M. et GUYET-ROUSSET. — Carcinomes langerhansiens. *J. Chir.*, 80 : 291, 1960.
- LÉGER L. et LÉVI J.P. — Adénomes langerhansiens et accidents hypoglycémiques (à propos de 7 cas opérés). *J. Chir.*, 82 : 401, 1961.
- LEPINE R. — *Lyon Méd.*, 74 : 415, 1893.
- LESTRADET H. et DE MENIBUS C.H. — Les hypoglycémies. Essai d'interprétation physiopathologique. *Arch. Franç. de Pédiat.*, 13, n° 9, 1956, p. 961.

- LÉVI J.P. — Les adénomes langerhansiens. Thèse, Paris, 1960.
- LEVINE R. — Carbohydrate metabolism. In G.G. Duncan, Diseases of Metabolism, p. 66, W.B. Saunders edit., Philadelphia, 1959.
- LEVINE R., GOLDSTEIN M.S., HUDELSTUN B. et KLEIN S.P. — Action of insulin on the permeability of cells of freehexose as studied by its effects on the distribution of galactose. *Am. J. of Physio.*, 163 : 70, 1950.
- LEVRAT M., FÉROLDI J., GARDE A. et BRETTE R. — Cancer langerhansien du pancréas avec hypoglycémie, douleurs musculaires et myosite dégénérative d'origine métabolique. *Lyon Méd.*, 48, 28.11.48. *Presse Méd.*, 530, 1948.
- LEVRAT M., MALLET-GUY P., BRET P., GRANDMOTTET P. et MICHOU-LIER J. — Le diagnostic radiologique des tumeurs endocriniennes du pancréas par la stratigraphie axiale transverse. *Presse Méd.*, 14 : 679, 1962.
- LIDZ T., MILLER J.M., PADGET P. et STEDEM A. — Muscular atrophy and pseudologia fantastica associated with islet cell adenoma of the pancreas. *Arch. Neur. Psych.*, 62 : 304, 1949.
- LIOTTA D. — Pour le diagnostic des tumeurs du pancréas : la duodénographie hypotonique. *Lyon Chir.*, 50 : 455, 1955.
- LOPEZ-KRUGER et DOCKERTY M.B. — Tumors of the islets of Langerhans. *Surg. Gyn. Obst.*, 85 : 495, 1947.
- LUTEMBACHER R. — Le glucose et les mutations de la sténose mitrale. *Presse Méd.*, 78, 20 fév. 1943.
- Mc CALLUM W.G. — Hypertrophy of the islands of Langerhans in diabetes mellitus. *Am. J. Med. Sci.*, 133 : 432, 1907.
- Mc CLENAHAN W.U. et NORRIS G.W. — Adenoma of the islands of Langerhans with associated hypoglycemia. *Am. J. of The Med. Sciences*, 117 : 93, 1929.
- Mc FADZEAN A.J.S. et YEUNG T.T. — Hypoglycemia in primary carcinoma of the liver. *Arch. Int. Med.*, 98 : 720, 1956.
- Mc INTOSH H.W., ROCKE ROBERTSON, WALTMAN WALTERS et RANDALL R.V. — Functioning islet cell carcinoma of the pancreas with metastases and prolonged survival. *Arch. of Surg.*, 80 : 1021, 1960.
- Mac QUARRIE I. — Idiopathic spontaneously occurring hypoglycemia in infants. *Am. J. Dis. Child.*, 87 : 399, 1954.
- MAILLET P. — Le traitement chirurgical de l'hyperinsulinisme. Thèse, Lyon, 1943.

- MALLET-GUY P. et MAILLET P. — Hypoglycémies spontanées. Le traitement chirurgical de l'hyperinsulinisme. Masson, édit., Paris, 1944.
- MALLET-GUY et EICHOLZ L. — Les hypoglycémies spontanées par lésions organiques du pancréas. *Vie Méd.*, 16 : 24, 1955.
- MALLET-GUY P., GIRARD M. et FÉROLDI J. — A propos d'un cas d'hyperinsulinisme. Adénome langerhansien dissimulé découvert à la coupe de la pièce de pancréatectomie. *Lyon Chir.*, 25 : 421, 1951.
- MALLET-GUY P. et BONNEFOY J.L. — Les adénomes langerhansiens. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale*, 1962 (à paraître).
- MALANDRA B. — Sui tumori delle isole pancreatiche. *Riv. Anat. Pat. Oncol.*, 12 : 27, 1957.
- MALMBERG N. et WAHLGREN F. — Contribution à la connaissance des états hypoglycémiques de l'enfance. *Acta Paed.*, 19 : 457, 1937.
- MARANON G. — Les acidoses hypoglycémiques. *Presse Méd.*, 1765, 24 déc. 1930.
- MARBLE A. et Mc KITTRICK L.S. — Islet cell tumor of the pancreas with hyperinsulinism. *New Engl. Med. Jour.*, 235 : 637, 1946.
- MARINESCO, FACON, BRUCH et PAUNESCO-PODEANO. — Forme narcoleptique de l'hypoglycémie. *Ann. de Méd.*, fév. 1933.
- MARSHALL S.F. — Islet cell tumors of the pancreas producing hypoglycemia. *S. Clin. North America*, 38 : 775, 1958.
- MARTIN D.B., RENOLD A.E. et DAGENAIIS Y.M. — An assay for insulin-like activity using rat adipose tissue. *Lancet*, 2 : 76, 1958.
- MARTIN J.F., PLAUCHU M. et FÉROLDI J. — Les adénomes langerhansiens du pancréas. *Jour. Méd. Lyon*, 32, 173, fév. 1951.
- MASORO E.J., CHAIKOFF I.L. et DAUBEN W.G. — Lipogenesis from glucose in the normal and liverless animal, as studied with C 14 Labelled glucose. *J. Biol. Chem.*, 179 : 1117, 1949.
- MERCER A.H., POLLARD R.J. et OWEN C.I. — Two cases of islet cell adenomas in known diabetes mellitus. *Graef Hosp. Bull. Detroit*, 35 : 137, 1957.
- MERVYN SMITH A. — Islet cell tumours of the pancreas. *Brit. J. of Surgery*, 47 : 1551, 1959.
- MINKOWSKI O. — Weitere Mittheilungen über den Diabetes mellitus nach Extirpation des Pankreas. *Berl. Klin. Wochens.*, 29 : 90, 1892.
- MOLDAWER M.P., NARDI G.L. et RAKER J.W. — Concomitance of multiple adenomas of the parathyroids and pancreatic islets with tumor of the pituitary : a syndrome with familial incidence. *Am. J. Med. Sci.*, 228 : 190, 1954.

- MONACO R.M., ANDERSON G.E. et KAULBACH M. — Insulin sensitivity in organic hyperinsulinism. *Diagnosis of insulinoma*. *Metabolism*, 8 : 49, 1959.
- MORLEY J. — Insulin tumors of the pancreas. *Brit. J. Surg.*, 40 : 97, 1952.
- MULDER Q., BASTRON J. et LAMBERT E. — Hyperinsulinic neuropathy. *Neurology*, 6 : 627, 1956.
- MURRAY M.R., et BRADLEY C.F. — Two island cell adenomas of the human pancreas cultivated in vitro. *Am. J. Cancer*, 25 : 98, 1935.
- NADAL J.W. — Islet-cell carcinoma. *Ann. Surg.*, 136 : 313, 1952.
- NATALI C. — Sugli adenomi insulari del pancreas. *Tumori*, 14 : 244, 1928.
- NATHAN M.T., CRIGLER J.F. et HENDREN W.H. — Hypoglycemia in two infants with pancreatic islet cell adenoma. Effect of A.C.T.H., cortisone et surgical removal. *Am. Ped. Soc. 70th Ann Meet.*, in *Am. J. Dis. of Child.*, 100 : 717, 1960.
- NEREMBERG S.T. — Microscopic recognition of active islet cell tumors of pancreas in man. *Am. J. Clin. Path.*, 24 : 27, 1954.
- NEVE E.T. — *Lancet*, 2 : 659, 1891.
- NICHOLLS A.G. — Single adenoma of the pancreas arising of an islet of Langerhans. *J.M. Res.*, 8 : 385, 1902.
- O'LEARY J.L. et WOMACK N.A. — Histology of adenoma of islets of Langerhans. *Arch. Path.*, 17 : 291, 1934.
- OSNES M. et THORSEN R.T. — Cortisone and corticotrophin treatment in insulinoma. *Acta Med. Scand.*, 145 : 44, 1953.
- OYAMA J. et GRANT R.I. — Effect of insulin on glucose uptake by mouse diaphragm tissue. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 94 : 751, 1957.
- PARK C.R., REINWEIN D., HENDERSON M.J., CADENAS E. et MORGAN H.E. — The action of insulin on the transport of glucose through the cell membrane. *Am. J. Med.*, 26 : 674, 1959.
- PATELLANI E. — Tumore delle isole pancreatiche a cellule A. *Chirurgia*, 10 : 1, 1955.
- PELDST J. — Les accidents nerveux permanents de l'hyperinsulinisme. Thèse, Paris, 1945.
- PESKIN. — Hypoglycémies simulant l'ulcère peptique. *J. Am. Med. Ass.*, 108 : 1601, 1937.
- PEYCELON R., BERNAY P., REPLUMAZ P. et LARBRE P. — Hyperinsulinisme par adénome langerhansien. Adénectomie, guérison. *Arch. Mal. App. Dig. Nutr.*, 44 : 1292, 1955.

- PFEIFFER E.F., PFEIFFER M., DITSCHONHEIT H. et CHANG SU AHN. — Clinical and experimental studies of insulin secretion following tolbutamide and metahexamide administration. *Ann. New-York Acad. Sci.*, 82 : 479, 1959.
- PICCALUGA A. et DE MAURIZI M. — I tumori del pancreas endocrino. Anatomia patologica e fisiopatologia correlativa della sindrome ipoglicemica. Capelli edit., 1958, Rocca San Casciano.
- POPPER H. et WOZASEK O. — Über Diastasehemmung in der Leber bei tödlich verlaufender Insulin Hypoglykämie. *Arch. F. Path. Anat. u. Phys.*, 288 : 673, 1933.
- PORTER M.R. et FRANTZ V.K. — Tumors associated with hypoglycemia, pancreatic and extrapancreatic. *Am. Journ. of Med.*, 21 : 944, 1956.
- PRADON M. — Les adénomes langerhansiens fonctionnels chez l'enfant. Thèse, Lyon, 1962.
- PRIESEL A. — Beiträge zur Pathologie der Bauchspeicheldrüse. *Frankf. Ztschr. f. Path.*, 26 : 453, 1922.
- PRIESTLEY J.T., COMFORT M.W. et SPRAGUE R.G. — Total pancreatectomy for hyperinsulinism due to islet-cell adenoma : follow-up report five and one half years after operation, including metabolic studies. *Ann. Surg.*, 130 : 211, 1949.
- PROSOROWSKY N. — Über Pankreasadenome. *Frankf. Zschtr. f. Path.*, 13 : 320, 1913.
- RACK M. et LEWIS R.L. — Islet cell tumor in diabetes mellitus. Report of 2 cases. *Canad. M. A. J.*, 77 : 691, 1957.
- RANDLE P.J. — Plasma-insulin activity in acromegaly essayed by the radiaphragm method. *Lancet*, 1 : 441, 1954.
- RATHERY F. et SIGWALD J. — Un cas de coma insulinique mortel en dehors du diabète. *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 32, 1930.
- REITER G. — Deux cas d'adénome insulaire du pancréas dont un guéri par intervention. *Klinische Wochenschr.*, XVI, 24 : 844, 1937.
- REMINE W.H., SCHOLTZ A.S. et PRIESTLEY J.T. — Hyperinsulinism. *American J. Surg.*, 99 : 413, 1960.
- RENOLD A.E., STEINKE J. et ANTONIADES H.D. — Communication sur le dosage de l'activité insulinique du plasma et des extraits pancréatiques. Premier Congrès International d'Endocrinologie, Edit. Periodica, Copenhague, 1961.
- RICHARDSON J.C. et RUSSEL D.S. — Cerebral diseases due to functioning islet cell tumor. *Lancet*, 6744 : 1054, 1952.

- RICHARDSON J.C. et HILL F.M. — Neurologic diagnosis of islet cells adenoma with hyperinsulinism. *Neurology*, 7, 11 : 793, 1957.
- ROGERS F.A. — Islet cell tumors of the pancreas and hyperinsulinism. *Am. J. of Surg.*, 99 : 268, 1960.
- ROLLET H. — Über ein reines Adenoma des Pankreas. *Frankf. Ztschr. f. Path.*, 10 : 268, 1912.
- ROUX M., ARSAC M., CHABOT J., ROUJEAU J. et VAYRE P. — Cancer glandulaire et adénome langerhansien d'évolution concomitante. *J. Chir.*, 77 : 40, 1959.
- ROXBURG R.C. — Islet cell adenoma of pancreas in child aged 7 years. *Lancet*, 6821 : 1057, 1954.
- SANDBLOM P. — Spontaneous hypoglycemia. *Acta. Med. Scand.* 196 : 45 1947.
- SANGER F. — The chemistry of insulin. *Scienc.*, 129 : 1340, 1959.
- SCHAFER E.A. — Internal secretions. *Lancet*, 2 : 321, 1895.
- SCHNEIDER Hélène. — Contribution à l'étude de l'adénome langerhansien. Thèse, Lausanne, 1924.
- SCHNETZ H. — Epreuve fonctionnelle de l'appareil insulaire dans l'hyperinsulinisme. *Deutsches Arch. für Klinische Med.*, 179 : 466, 1936.
- SCHOLTEN H.G. et VAN DER VEGT J.H. — Functionierend eilandceladenoom van het pancreas bij een pasgeborene. *Maanschr. Kinderge-neesk*, 28 : 140, 1960.
- SCHULTZE W. — Die Bedeutung der Langerhans'schen Inseln im Pankreas. *Arch. Mikr. Anat.*, 56 : 491, 1900.
- SCHWARTZ T.B., FLANAGAN G.C., STUPY G.W. et TARUM D.W. — The hypoglycemic effect of l-leucine in organic hyperinsulinism. *Proc. Central Soc. Clin. Res.*, 32, 1959.
- SELTZER H.S. et SMITH W.L. — Plasma insulin activity after glucose. *Diabetes*, 8 : 417, 1959.
- SENDRAIL M. — L'étude de la glycorégulation par le test de tolérance à l'insuline. *C.R. Soc. de Biol. de Paris*, 99 : 1901, 1928.
- SENDRAIL M. — Données actuelles sur l'épreuve de tolérance à l'insuline et son rôle dans l'exploration du pancréas endocrine. *Rev. Méd. Chir. Mal. Foie*, 11, nov. 1945.
- SENDRAIL M. — L'hyperinsulinie. Masson & Cie, édit., Paris, 1947.

- SENDRAIL M., GERAUD J., BAZEX A. et GLEIZES L. — Sur l'étude cyto-
logique du pancréas endocrine dans l'hyperinsulinie tumorale et dans
l'hyperinsulinie fonctionnelle. *Bull. Acad. Nat. Méd.*, 141 : 244, 1957.
- SHAPIRO B. et WERTHEIMER E. — The synthesis of fatty acids in adipose
tissue in vitro. *J. Biol. Chem.*, 173 : 725, 1948.
- SHAW R.C. — Metastasing insuloma with hypoglycemia. *Brit. Jour. of Surg.*,
43 : 183, 1956.
- SHERMAN H. — Islet cell tumor (causing hypoglycemia) in a newborn in-
fant. *Am. J. Dis. Child.*, 74 : 58, 1947.
- SIERACKI J.C., MARSHALL R.B. et HORN R. — Tumors of the pancrea-
tic islets. *Cancer*, 13 : 347, 1960.
- SIGUIER F., LÉGER L., BETOURNE C., TCHERDAKOFF P. et ORCEL L.
— Tumeur pancréatique hypoglycémiant, métastases au foie. Inté-
rêt de la spléno-portographie pré-opératoire. Essai de traitement par
l'alloxane. *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 13 : 360, 1956.
- SIGWALD J. — Les hypoglycémies. Thèse, Paris, 1932.
- SILFVERSKJÖLD B.P. — Polyneuritis hypoglycémica. Late peripheral paresis
after hypoglycemic attacks in two insuloma patients. *Acta Med.*
Scand., 125 (V) : 502, 1946.
- SKILLERN P.G., Mc CORMACK L.J., HEWLETT J.S. et CRILE G. Jr. —
Hyperinsulinism due to islet cell tumors simulating sarcoma. *Diabetes*,
3 : 133, 1954.
- SLOPER J.C. — Small islet adenoma in Addison's disease. *A.M.A. Arch.*
Path., 58 : 294, 1954.
- SPAETH H. — Le syndrome hypoglycémique. *Zentralblatt für Innere Med.*,
54, 1933.
- SPENCER H. — Pancreatic islet cell adenoma. *J. of Path. et Bact.*, 69 : 259,
1955.
- SPRAGUE R.G. — Severe hypoglycemia associated with large nonpancreatic
tumors of the abdomen and thorax. In : *Recent Progress in Clinical*
Endocrinology, 1961 Grune & Stratton, Inc., New-York.
- SSOBOW L.W. — Über die Structur der Bauchspeicheldrüse unter gewis-
sen pathologischen Bedingungen. *Zentralbl. f. Allg. Path. u. Path.*
Anat., 2 : 202, 1900.
- SSOBOW L.W. — Über die Struma der Langerhans'schen Inseln der
Bauchspeicheldrüse. *Arch. f. Path. Anat. u. Physio.*, 177 : 123, 1904.

- STADIE W.C. — Recent advances in insulin research. *Diabetes*, 5 : 263, 1956.
- STAUB H. — Le comportement de la glycémie après administration per os de glucose. *Zeitschr. f. Klin. Med.*, 140 : 44, 1921.
- STETTEN D. et BOXER G.E. — Studies in carbohydrate metabolism. *J. Biol. Chem.*, 155 : 231, 1944.
- TERBRUGGEN A. — Anatomische Befunde bei spontaner Hypoglykämie infolge multipler Pankreasinseladenome. *Beitr. Path. Anat. u. Allg. Path.*, 88 : 37, 1931.
- TERBRUGGEN A. — Inseladenoma und Spontanhypoglykämie. *Klin. Woch. Berlin. Heidelberg*, 24 : 310, 1947.
- THALIMER W. et MURPHY F.D. — Carcinoma of the islands of the pancreas. *J.A.M.A.*, 91 : 89, 1928.
- TOM M.I. et RICHARDSON J.C. — Hypoglycaemia from islet cell tumor of pancreas with amyotrophy and cerebrospinal nerve cell changes. *J. Neur. Path.*, 10 : 571, 1951.
- TRUKHAN E.E. — Cas d'un adénome associé à un goître endémique hyperthyroïdien. *Probl. Endokr. Moscou*, 4 : 1, 1958.
- UNDERDAHL L.O., WOOLNER L.B., et BLACK B.M. — Multiple endocrine adenomas : report of 8 cases in which the parathyroids, pituitary and pancreatic islets were involved. *J. Clin. Endocrin.*, 13 : 20, 1953.
- VALLANCE-OWREN J., HURLOCK B. et PLEASE N.W. — Estimation of plasma insulin. *Lancet*, 1 : 983, 1954.
- VAN BEEK C., HAEX I.C. et KOOREMAN P.J. — Deux cas d'hypoglycémie spontanée due à une tumeur des îlots de Langerhans. *Acta Méd. Scandinavica*, 112 : 1164, 1942.
- VAN BEEK C. — Spontane hypoglycaemie en hyperinsulinisme bij zuigelingen en kinderen. *Maandschr. Voor Kindergeneesk.*, 20 : 129, 1952.
- VAN BUCHEM F.S. et EERLAND C.D. — Diagnosis and treatment of hyperinsulinism due to adenomata to islet of Langerhans. *Arch. Clin. Med.*, 9 : 391, 1957.
- VAN DER SAR H., BOSSCHIETER E., HUGENHOLTZ M. et VAN DER HOBUE. — Spontaneous hypoglycemic attacks due to insulinoma in diabetic report one case. *Doc. Med. Geo. Trop.*, 8 : 85, 1956.
- VERNE J. — Hystophysiologie du pancréas endocrine des mammifères. IV^e Congr. Endocrin. Langue franç., Paris, 1957.

- VERNE J. — Le pancréas endocrine : étude cytologique. Technique de différenciation des cellules insulaires. Congrès d'Endocrinologie des Pathologistes Français, juin 1958.
- VON BERNHARDT F. — Erkennung und Behandlung des Hyperinsulinismus. Deut. Med. Wochschr. 74 : 1048, 1949.
- VON BRUNNER J.C. — Experimenta nova apud pancreas. Amsteleodami, apud H. Wetstenium, 1683.
- VON HAYNAL E. — Recherches électrocardiographiques sur l'influence de l'insuline sur le cœur. Klin. Woch., 36 : 1729, 1925.
- VON MEHRING J. et MINKOWSKI O. — Diabetes mellitus nach Pankreasextirpation. Arch. Exper. Path. u. Pharm., 26 : 371, 1890.
- VON SAUERBRUCH F. — Die chirurgische Behandlung der durch Inseladenome bedingten hypoglykämischen Zustände. Schweiz. Med. Wchrsch, 70 : 587, 1940.
- VOSSCHULTE K. et BECKER W.L. — Über die Problematik der chirurgischen Massnahmen bei der Hypoglykämie durch Tumor oder sogenannte Hyperplasie des Inselapparates. Deutch. Med. Wschr., 78 : 185, 1953.
- WARREN S. — Adenoma of islands of Langerhans. Am. J. Path., 2 : 335, 1926.
- WEICHSELBAUM A. et STANGL E. — Über der Veränderungen des Pankreas bei Diabetes Mellitus. Wien. Klin. Wschr., 15 : 969, 1902.
- WEIL A., LIEBERT E. et HEILBRUNN G. — Histopathologic changes in the brain in experimental hyperinsulinism. Arch. Neurol. Psych. 39 : 467, 1938.
- WERMER P. — Genetic aspects of adenomatosis of endocrine glands. Am. J. Med., 16 : 363, 1954.
- WHIPPLE A.O. et FRANTZ V.K. — Adenoma of islet cells with hyperinsulinism. Ann. Surg., 101 : 1299, 1935.
- WHIPPLE A.O. — Surgicaltherapy of hyperinsulinism. J. Int. Chir., 3 : 237, 1938.
- WHIPPLE A.O. — Islet cell tumours of the pancreas. Canad. M.A.J. 66 : 334, avril 1952.
- WILDER R.M., ALLAN F.N., POWER M.H. et ROBERTSON H.E. — Carcinoma of the islands of the pancreas. Hyperinsulinism and hypoglycemia. J.A.M.A., 89 : 348, 1927.

- WILDER R.M. — Clinical diabetes mellitus and hyperinsulinism. Saunders Cie, Philadelphie, 1940.
- WILLEBRANDS A.F. et GROEN J. — Determination of insulin in blod. J.A. Adv. Int. Med., 6 : 331, 1954.
- WILLEBRANDS A.F. et GROEN J. — Determination of serum insulin by rat diaphragm method, further observation in diabetic and non diabetic subjets and in hyperinsulinism. Diabetes, 5 : 378, 1956.
- WOHLGEMUTH J. et KOGA T. — Zur Frage der inneren Sekretion des Pankreas. Klin. Wöch., 2 : 386, 1923.
- YALOW R.S. et BERSON S.A. — Insuline plasmatique chez l'homme. Am. J. of Med., 29 : 1, 1960.
- ZHDANOFF V.S. — Diabetes in insular adenoma. Arkk. Path., 18 : 92, 1956.
- ZOLLINGER R.M. et ELLISON E.H. — Primary peptic ulcerations of the jejunum associated with islet cell tumors of the pancreas. Ann. Surg., 142 : 709, 1955.
- ZOLLINGER R.M. et CRAIG T.V. — Ulcerogenic tumors of the pancreas. American J. Surg., 99 : 424, 1960.
-

TABLE DES MATIÈRES

CHAPITRE PREMIER. — Historique	17
CHAPITRE II. — Cas rapportés	23
I. - Adénomes Langerhansiens hyperinsuliniques	23
II. - Adénomes de l'enfant	30
III. - Carcinomes Langerhansiens hyperinsuliniques	34
CHAPITRE III. — Etude morphologique des tumeurs Langerhansiens ..	41
A. - Les adénomes insulino-sécrétants manifestement bénins ..	41
B. - Les adénomes suspects de malignité	55
C. - Les Carcinomes langerhansiens	57
CHAPITRE IV. — Histogenèse	59
CHAPITRE V. — Aspects physio-pathologiques de l'hyperinsulinisme ..	61
A. - Régulation du métabolisme glucidique	61
B. - Physiopathogénie des accidents hypoglycémiques	65
CHAPITRE VI. — Données étiologiques	69
CHAPITRE VII. — Etude clinique	73
I. - Les manifestations cliniques	73
II. - Les témoins biologiques de l'hyperinsulinisme	85
III. - Les examens paracliniques	93

CHAPITRE VIII. — Diagnostic	97
I. - Les hypoglycémies manifestement secondaires	98
II. - Les hypoglycémies apparemment isolées	101
CHAPITRE IX. — Evolution et traitement	105
CONCLUSIONS	115
BIBLIOGRAPHIE	117
